



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con
insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de
Salud del Niño, 2011-2018**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Ylse Joanna OROPEZA JIMENEZ

ASESOR

María Elena REVILLA VELÁSQUEZ

Lima, Perú

2019

Agradecimiento

A Dios por darme la vida, por bendecir a mi familia todos los días, por permitirme ejecutar mis metas e iluminar mi senda hacia el éxito.

A la Dra. María Elena Revilla Velásquez asesora de esta tesis, por su aceptación, paciencia y la confianza depositada.

A la Dra. Mary Francis Oropeza Jiménez Coasesora de esta investigación, por guiarme en cada etapa, por brindarme sus conocimientos y confianza.

Al personal asistencial del INSN por facilitar mi proceso de investigación.

Dedicatoria

A mis padres Luis Enrique y Juana Isabel; que son el motivo y motor de cada logro en mi vida, gracias por todo el amor, los valores y el apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida y de mi carrera, los amo eternamente.

A mis hermanas Fanny, Mary y Roxana; que me acompañaron y apoyaron incondicionalmente a lo largo de toda mi carrera, gracias por ser mi inspiración para amar la medicina y ser cada día mejor persona.

A la persona especial que San Fernando me permitió conocer y amar, Christian Fernando; por ser parte de las situaciones más gratificantes y de las más difíciles de nuestro noble recorrido por la medicina.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	II
Dedicatoria	III
Índice general	IV
Índice de tablas	VI
Índice de gráficos	VII
Resumen	VIII
Abstract	IX

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1

1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Delimitación del problema	2
1.3 Formulación del problema	3
1.4 Formulación de objetivos	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	3
1.5 Formulación de hipótesis	4
1.6 Justificación del estudio	4
1.7 Limitaciones del estudio	5

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

6

2.1. Antecedentes	6
2.2 Base teórica	10

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	19
3.1 Tipo de investigación	19
3.2 Población	19
3.3 Muestra	20
3.4 Instrumento de recolección de datos	21
3.5 Variables	21
3.6 Operacionalización de Variables	22
3.7 Procedimientos de estudio	24
3.8 Análisis de datos estadísticos	25
3.9 Consideraciones éticas	26
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	27
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	47
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución según procedencia de pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018.	31
Tabla 2. Etiología de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	33
Tabla 3. Peso y talla de los pacientes con IHA del INSN, 2011-2018.	34
Tabla 4. Clasificación y clínica de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	34
Tabla 5. Clínica de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	35
Tabla 6. Análisis de laboratorio de pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018.	36
Tabla 7. Complicaciones de pacientes con IHA del INSN, 2011-2018.	37
Tabla 8. Variables según desenlace en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda del INSN, 2011-2018.	41
Tabla 9. Análisis bivariado. Factores relacionados a la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	43
Tabla 10. Análisis bivariado. Factores relacionados a la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	44
Tabla 11. Análisis multivariado (regresión logística) Factores relacionados a la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	45
	VI

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Población de pacientes con Insuficiencia hepática aguda del INSN ,2011-2018.	27
Gráfico 2. Distribución según sexo de pacientes con Insuficiencia hepática aguda del INSN 2011-2018.	28
Gráfico 3. Gráfico de Cajas de la edad en pacientes con IHA en el Instituto Nacional de Salud 2011-2018.	29
Gráfico 4. Histograma para la Edad en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el Instituto Nacional de Salud 2011-2018.	29
Gráfico 5. Distribución según etapas de vida en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018.	30
Gráfico 6. Etiología de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	32
Gráfico 7. Trasplante en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018.	37
Gráfico 8. Días de hospitalización en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018.	38
Gráfico 9. Desenlace en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018.	39
Gráfico 10 . Desenlace de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.	39
Gráfico 11. Días de Hospitalización según desenlace en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda del INSN ,2011-2018.	40
	VII

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud del Niño, 2011-2018.

Metodología: Estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. La población conformada por pacientes de 0 meses a 18 años del INSN con diagnóstico de IHA durante los años 2011-2018. En las variables cualitativas se calculó la frecuencia; y en las variables cuantitativas, promedios y desviación estándar. En el análisis bivariado se calculó el Odds ratio, el intervalo de confianza al 95% y el valor p.

Resultados: La población total fue de 76 pacientes, el sexo masculino representó 67% de los pacientes, la edad promedio 6 años y el 57.9 % procedencia Lima. Las etiologías más frecuentes fueron infecciosa (46.1%) e indeterminada (23.7%), y la infección por hepatitis A representó el 37.9%. Se encontraron en etapa aguda de IHA el 48.7%, encefalopatía Grado I el 44.7 %, ictericia en el 98.7%, no presentó ascitis el 67.1%, no presentó ninguna complicación 42.1%, no requirió de trasplante el 84% de pacientes.

Conclusiones: La etiología y patología más frecuente fue la infecciosa y Hepatitis A respectivamente. La frecuencia de mortalidad fue del 32%. Se encontró que las variables: peso, etiología infecciosa, encefalopatía, albumina, TGP y hemoglobina están asociados a riesgo de mortalidad; mientras que las variables: complicación, el requerimiento de trasplante, INR, TP, urea, leucocitos, plaquetas, creatinina, sodio sérico y cloro sérico se relacionan con mejor pronóstico.

Palabras claves: Insuficiencia hepática aguda, falla hepática, hepatopatía aguda.

ABSTRACT

Objectives: Characterize the clinical-epidemiological profile of patients with acute liver failure (AHF) in the National Institute of Child Health (INSN), 2011-2018.

Methodology: Cross-sectional descriptive study of retrospective type. All patients from 0 months to 18 years of age served by the INSN with a diagnosis of AHL during the years 2011 to 2018. An analysis of the descriptive variables was carried out, where the frequency of the variables was calculated, the variables Quantitative measurements were measured using averages and standard deviation. The bivariate analysis was performed transforming variables to dichotomous; Odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI) and p value were calculated.

Results: Most of the patients were male 67%, the average age was 6 years and 57.9% came from Lima. The most frequent etiologies are infectious (46.1%) and indeterminate (23.7%), and the main cause was hepatitis A infection (37.9%). The frequency of mortality was 32%. 48.7% were found in acute stage, Grade I encephalopathy 44.7%, jaundice in 98.7%, ascites did not occur in 67.1%, no complications occurred in 42.1%, 84% did not require a transplant and

Conclusions: the total population was 76 patients, the etiology and the most frequent pathology and hepatitis A respectively. The frequency of mortality it was 32%. The variables: weight, infectious etiology, encephalopathy, albumin, TGP and hemoglobin are associated with risk of mortality; While the complication, the transplant requirement, INR, TP, urea, leukocytes, platelets, creatinine, serum sodium and serum chlorine are related to survival.

Key words: Acute liver failure, liver failure, acute liver disease.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

“La insuficiencia hepática aguda (IHA) se caracteriza por la acelerada injuria o muerte de una gran población de hepatocitos, que condiciona de esta forma una masa parenquimal insuficiente para poder mantener las funciones hepáticas” (1999:404).⁽¹⁾

En la actualidad se tasa que existen más de 500 trastornos que provocan IHA con incidencias altamente variables ⁽²⁾. Su incidencia en general se estima alrededor de 1:800 a 1:2500 de los nacidos vivos a nivel mundial y de estos es probable diagnosticar cerca del 60% durante la etapa neonatal. ⁽³⁾

Puesto que cada vez hay mayor número de incidencia reportada, se considera que existe subestimación de casos de IHA dado que son frecuentes a la confusión con otras afecciones o que no son detectados, además existen diferencias en su prevalencia dependiendo de la etnicidad de la población analizada. ⁽⁴⁾

Dadas las características poco comunes de los IHA, así como la poca frecuencia de cada una de ellas, su diagnóstico se hace complicado y constituye un desafío importante en el campo pediátrico. La mayoría se

manifiesta con síntomas y signos similares a otras patologías, no reconocerlas conduce a secuelas severas importantes. ⁽²⁾

Actualmente existe un gran avance en las técnicas de diagnóstico de estos trastornos, sin embargo, en nuestro país el acceder a dichas pruebas está restringido, y con frecuencia el proceso del diagnóstico es retrasado por aspectos de tipo administrativo; conllevando al retraso del tratamiento y consecuencias fatales en algunos pacientes.

A nivel nacional existe escasa información sobre las características clínico–epidemiológicas y la evolución de los pacientes con IHA en población adulta; y en pacientes pediátricos se encuentran datos de un estudio nacional publicado en el año 1998 sobre Falla hepática fulminante ⁽⁵⁾; probablemente por la baja frecuencia ,en el presente siglo no se han realizado estudios actuales ; sin embargo, su elevada mortalidad y la reciente accesibilidad al trasplante hepático obligan a definir y comprender mejor como se expresa en la actualidad esta patología, por todo lo señalado se propuso este estudio el cual fue realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) ,institución de referencia a nivel nacional.

1.2 Delimitación del problema

El presente estudio observacional se delimita al estudio de un problema, formulado con un diseño descriptivo, retrospectivo y transversal. La población la conformaron 76 pacientes con diagnóstico de IHA atendidos en INSN entre los años 2011-2018.

1.3 Formulación del problema

¿Cuál es el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018?

1.4 Formulación de objetivos

Objetivo general

Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.

Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.

- Describir las características clínicas de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.
- Identificar las principales complicaciones asociadas en pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.
- Calcular la frecuencia de mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.
- Determinar los factores relacionados para mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.

1.5 Formulación de la Hipótesis

No se desarrolló una hipótesis por ser un estudio de tipo descriptivo cuyo enunciado no es una proposición.

1.6 Justificación de la investigación

Debido a su poca frecuencia los estudios en relación a IHA son relativamente pocos, sobre todo en pacientes pediátricos a nivel mundial y nacional, el presente trabajo mejorará la actualización de datos epidemiológicos existentes.

Existe actualmente poca información sobre las características clínico–epidemiológicas y la evolución de los pacientes con IHA en nuestro país y dicha información no está actualizada o está descrita en población adulta; dado que el espectro etiológico y las características clínicas de los pacientes pediátricos con IHA difieren de los adultos es necesario actualizar los estudios en pacientes pediátricos, para poder determinar y conocer las características clínico – epidemiológicas para precisar un diagnóstico y tratamiento oportunos en beneficio del paciente o que en el futuro puedan acceder a trasplante hepático mejorando el pronóstico y la calidad de vida.

1.7 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio se circunscribió a la información que encontramos consignadas en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de IHA, por lo tanto la falta de datos en las historias clínicas de los pacientes o en sistema de laboratorio en algunas variables consignadas en la ficha de recolección de datos de nuestro estudio es la única limitación con la que nos encontramos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Simone Khatemann et al. ⁽⁶⁾ En el 2015, Alemania, publicaron un estudio descriptivo cuyo objetivo fue determinar las causas actuales de IHA en un hospital de Alemania, identificando marcadores pronósticos posibles. 36 pacientes pediátricos con falla hepática fueron incluidos. Se revisó la historia médica de los pacientes, se tomaron los datos demográficos, de laboratorio y clínicos. Los resultados de laboratorio fueron de la admisión y el valor pico, se tomó el score a la admisión de PELD y MELD. 15 pacientes recuperaron espontáneamente, 14 murieron sin trasplante y 8 fueron sometidos a trasplante hepático. Los pacientes que sobrevivieron fueron significativamente mayores que los que murieron. Las causas específicas de IHA identificadas fueron: enfermedades infecciosas (16%), enfermedades metabólicas (14%), injuria hepática tóxica (11%), enfermedades autoinmunes (8%), y enfermedades vasculares (8%). Las causas indeterminadas fueron 43%. Amonio alto, albúmina baja y niveles bajos de TGP a la admisión fueron asociados con peor pronóstico. La ausencia de la necesidad de ventilación, hemodiálisis y soporte circulatorio predijeron recuperación espontánea.

Zhao et al. ⁽⁷⁾ En el 2014, China, publicaron un estudio multicéntrico retrospectivo realizado del 2007 al 2012 que enroló 32 pacientes menores de 12 años. Se analizaron los índices de coagulación, creatinina sérica, lactato deshidrogenasa sérica, amonio sérico y actividad de protrombina; y su relación de estos y mortalidad. Los resultados fueron que la causa más común de insuficiencia hepática fue de etiología indeterminada (15/32), luego la causa de toxicidad por drogas (8/32) y hepatitis aguda por citomegalovirus (6/32). Un paciente recibió trasplante hepático y la mortalidad fue 58.06% (18/32). Los pacientes que eventualmente murieron tuvieron altos niveles de INR (Ratio Normalizado Internacional) ($P=0.01$), de creatinina sérica ($P=0.04$), DHL (lactato deshidrogenasa) ($P=0.01$), amonio ($P<0.01$) y baja actividad de protrombina ($P=0.01$) que aquellos que sobrevivieron. El análisis multivariado mostró que el amonio sérico fue el único factor independiente significativo asociado con mortalidad (OR=1.069, IC 95%=1.023-1.117) ($P<0.01$) y una sensibilidad del 94.74%, una especificidad del 84.62% y una precisión del 90.63% para predecir la muerte.

Cuneyt Kayaalp et al. ⁽⁸⁾ En el 2014, Turquía, publicaron un estudio realizado de la base de datos de investigaciones médicas nacionales e internacionales relacionados a IHA originarios de Turquía. Se analizaron 308 pacientes. Las causas más comunes de IHA fueron el virus de la Hepatitis A (20.9%) en niños y el virus de la Hepatitis B (34.7%) en adultos; las causas criptogénicas (18%) y metabólicas (14%) fueron las siguientes. La Enfermedad de Wilson fue la causa más común de las enfermedades metabólicas. La intoxicación por setas fue el factor tóxico para IHA en niños y adultos (13%). La intoxicación por fuegos artificiales, incluyendo el fósforo amarillo fue un factor en indígenas. Los agentes antituberculosos (3.2%) fueron la principal causa de IHA inducida por drogas. el paracetamol fue responsable solo del 0.7% de las IHA. La sobrevivencia de los pacientes trasplantados ($n=118$) fue mejor que los pacientes no trasplantados ($n=178$) (65% vs 36%) ($p<0.001$).

Zhao et al. ⁽⁹⁾ En el 2013, China, publicaron un estudio realizado de toda base de datos de pacientes con IHA en China para investigar las causas y el éxito de pacientes con IHA. De los 177 pacientes incluidos en este estudio, 112 (63.28%) murieron eventualmente. Las causas más comunes fueron la toxicidad por drogas (43.5%), la etiología indeterminada (29.38%) y la hepatitis aguda viral (11.3%). Adicionalmente, las hierbas chinas tradicionales predominaron en las causas de IHA inducida por drogas (30/77). A ningún paciente se le realizó trasplante hepático. En el modelo establecido para predecir la muerte en IHA, 4 variables fueron seleccionadas, incluyendo la edad ($P=0.01$), el grado de encefalopatía hepática de ingreso ($P=0.04$), el INR ($p<0.01$) y el amonio sanguíneo arterial ($P=0.02$). Usando un valor umbral de 0.5683, este modelo tuvo una sensibilidad de 95.24% y especificidad de 91.3%.

Shikha S. Sundaram et al. ⁽¹⁰⁾ En el 2011, Estados Unidos, publicaron un estudio para caracterizar infantes menores de 3 meses de edad con IHA enrolados en un estudio prospectivo multicéntrico internacional (datos del Grupo de Estudio del Fallo Hepático Agudo Pediátrico [GEFHAP]) de niños desde los 0 días a los 18 años. Fueron identificados 148 infantes en el registro. La etiología más común fueron las de causa indeterminada (38%), hemocromatosis (13.6%) y Virus Herpes Simple (12.8%). La supervivencia espontánea ocurrió en el 60%, 16% fueron sometidos a trasplante hepático, 24 % murieron sin trasplante hepático y 30% del total de pacientes falleció. Los pacientes sin causa determinada fueron los que fueron sometidos a trasplante hepático en su mayor proporción que aquellos con causa viral ($p=0.002$). La incidencia acumulativa de muerte fue más alta en aquellos con IHA de etiología viral (64%) comparado con hemocromatosis neonatal (16%) o IHA de causa indeterminada (14%) $p=0.0007$.

Bustíos et al. ⁽¹¹⁾ En el 2007, Perú, publicaron un estudio descriptivo-prospectivo de pacientes diagnosticados de IHA hospitalizados en la Unidad de Hígado de un hospital de referencia de Lima en febrero de 1999 hasta enero del 2003. Su población incluyó 15 pacientes. La edad promedio fue de 63 años, la mínima 30 años y la máxima de 81 años, la relación entre sexo

Masculino /Femenino fue de 2/1. La etiología encontrada en la mayoría de pacientes fue hepatitis viral B en el 53.3%, reacciones tóxicas por idiosincrasia en el 20%, indeterminada en un 20% y hepatitis A en el 6.7%. Al momento del diagnóstico con IHA, todos los pacientes presentaron algún grado de encefalopatía el 80% grado I y el 20% grado III. En el 13.3% no se encontró ascitis y el 86.7% tuvo ascitis entre leve y moderada. El 53.3% tuvo como antecedente alguna enfermedad crónica (DM, IRA, cardiopatías y otras). Dentro de los datos de laboratorio resultaron la albúmina media de 2.5 gr/dl, la bilirrubina media de 25.9 mg/dl, el tiempo de protrombina media 29" y el Factor V media 40.7%. Dentro de las complicaciones más importantes reportadas encontraron la infección y el edema cerebral. La mortalidad global fue en este estudio el 80%. El tiempo de sobrevida en los pacientes con IHA tuvo una media de 16.6 días.

Graciela Artica, Juan Rivera et al. ⁽⁵⁾ En el año 1998, publicaron un estudio descriptivo transversal retrospectivo sobre falla hepática fulminante, con una población de 29 pacientes pediátricos del INSN atendidos entre los años 1988 y 1997. Resulta preciso resaltar que en este estudio fue definida la falla hepática fulminante como: *“disfunción hepatocelular grave que lleva al rápido desarrollo de encefalopatía y coagulopatía en pacientes sin enfermedad hepática previa, en un lapso menor a 8 semanas, desde el inicio de los signos y/o síntomas”*. Resultados: La causa no fue precisada en 11 de los 29 pacientes. Dentro de las causas conocidas, la hepatitis A fue la principal con el 27% (8/29), el 17% por intoxicación con fósforo inorgánico (5/29) .La edad promedio fue de 5 años 4 meses. A nivel clínico el compromiso del sensorio y los vómitos constituyeron la principal clínica por lo que fueron traídos los niños. El signo más frecuente fue la hepatomegalia, seguido de ictericia y la encefalopatía. El tiempo de protrombina corto y las transaminasas altas se correlacionaron con un mejor pronóstico, la aspartato amino transferasa o TGO y bilirrubinas estuvieron más elevadas en las causas infecciosas. La frecuencia de mortalidad fue del 69%. La complicación con mayor frecuencia fue la hemorragia digestiva alta seguida de desequilibrio hidroelectrolítico.

2.2 Base teórica

El Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), dentro de su artículo publicado el 2016 la define como: *“La IHA pediátrica es una enfermedad multisistémica infrecuente, pero potencialmente fatal, que se presenta en un niño previamente sano, con rápida progresión a la disfunción hepática y severa falla de síntesis dentro de las ocho semanas del comienzo de los síntomas, con o sin la presencia de encefalopatía hepática”*.⁽¹²⁾

Se han propuesto varias definiciones de IHA en las últimas décadas⁽²⁻⁴⁾. El Grupo de Estudio del Fallo Hepático Agudo Pediátrico (GEFHAP) en el 1999, constituido por 21 centros de Estados Unidos, 2 del Reino Unido y 1 de Canadá, consensuaron la siguiente definición: *“evidencia bioquímica de injuria a nivel hepático, inexistencia de historia de enfermedad hepática crónica previa al cuadro actual, trastorno de la coagulación no rectificada con la administración de vitamina K, INR (Ratio Normalizado Internacional) mayor de 1.5 en pacientes con algún grado encefalopatía hepática (EH) o mayor de 2 en aquellos sin grado EH”* (2016:53).⁽¹²⁾

Bernuau (1986), en la actualidad con poco uso, la clasifica en: *“insuficiencia hepática fulminante: la encefalopatía se desarrolla dentro de las 2 semanas de iniciada la ictericia, insuficiencia hepática subfulminante: La aparición de encefalopatía entre la 2ª y 12ª semana de ictericia”*⁽¹³⁾.

La clasificación que estima mejor su pronóstico y orienta etiología la presentó O’Grady (1993), que la clasifica en: *“Hiperaguda: la encefalopatía hepática aparece dentro de los primeros 7 días de iniciada la ictericia, etiologías más frecuentes son el acetaminofeno, virus de las hepatitis A y B, mayor frecuencia de edema cerebral y su sobrevida sin trasplante hepático es de alrededor de 37% ; Aguda: cuando el desarrollo de encefalopatía aparece entre 8 y 28 días*

de iniciada la ictericia, más frecuentes es por virus y fármacos, sobrevida sin trasplante hepático es de sólo 7 a 10%; Subaguda: cuando el desarrollo de encefalopatía aparece entre 5 y 12 semanas de iniciada la ictericia, con mayor frecuencia de hipertensión portal y de insuficiencia renal ,y la sobrevida sin trasplante hepático es aproximadamente 14%” (1993:278). ⁽²⁾

En los Estados Unidos se registran aproximadamente 2000 casos de IHA por año. En el Reino Unido se estima de 1-8 casos de IHA por millón en la población general ⁽¹²⁾. En Perú, el estudio realizado por Bustíos reportó 15 casos en 4 años en pacientes adultos, en un hospital de referencia ⁽¹⁰⁾; y en la población pediátrica en un estudio en el INSN reportó el 69% de mortalidad de un total de 29 casos en 10 años ⁽⁵⁾.

La IHA es una condición que genera gran morbilidad y alta mortalidad; pero dada la reciente accesibilidad al trasplante hepático con el transcurso del tiempo se ha modificado. Antes del trasplante hepático, muchas series reportaron una sobrevida menos del 15% y actualmente la sobrevida a un año en pacientes trasplantados es mayor del 65%.⁽¹⁴⁾

En el Perú, en un estudio publicado el 2017 realizado en el Hospital Almenara, refiere que hasta el mes de noviembre del 2016 se realizaron 226 trasplantes de hígado, 203 trasplantados adultos y 23 trasplantes pediátricos, obteniendo resultados similares a otros centros de trasplante pediátrico en el mundo, con sobrevida del injerto y del paciente encontrándose varios de ellos en la etapa de adolescencia y adulto joven ⁽¹⁵⁾; dada esta actualidad resaltamos que es importante la identificación de los pacientes con IHA que podrían requerir trasplante.

Etiología

“En la Insuficiencia hepática aguda la etiología guarda relación con la edad del paciente en general y su procedencia”, y estas pueden ser de causa: infecciosa, trastornos metabólicos, tóxica, autoinmune, vascular y tumoral; sin embargo la mayor causa a nivel mundial es la indeterminada que oscila entre el 18-47%, seguida de la infecciosa con 12-24%. ⁽¹²⁾

En escolares y adolescentes la causa conocida es similar a la del adulto, con una etiología viral por arriba del 60 al 70%. En varios estudios prospectivos en pediatría se ha evidenciado que la causa más común en la IHA fue indeterminada cercano al 50%, en gran parte a causa de la no adecuada evaluación diagnóstica. ⁽⁴⁾

En neonatos y lactantes menores, presentan un diagnóstico diferencial etiológico conocido predominantemente viral (hepatitis A, herpes, enterovirus, adenovirus, arbovirus, citomegalovirus) versus el error innato del metabolismo (galactosemia, fructosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson, enfermedad mitocondrial, hemocromatosis, etc.) ⁽³⁾

En general, en pacientes por debajo de los 7 meses de edad la principal etiología conocida de IHA son un conjunto de enfermedades metabólicas hereditarias con afectación hepática o infecciones y en niños por encima de 7 meses de edad, destacan las hepatitis virales, patologías autoinmunes o de etiología tóxica. ⁽¹⁶⁾

Fisiopatología

“La fisiopatología de la IHA presenta correspondencia con la necrosis y/o apoptosis de los hepatocitos que van a ser estimuladas por diversas vías moleculares según la etiología producida ⁽¹⁷⁾; ambos procesos activan a las células de Kupffer y a la respuesta inmune innata, lo que originan una potente respuesta inflamatoria sistémica que a través de diversos mediadores humorales y celulares inducen una disfunción orgánica múltiple” (2008:170).
(18)

Los trastornos a nivel cardiovascular, se evidencia la elevación del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y una potente vasodilatación del lecho esplácnico, la microcirculación se ocluye por microtrombos plaquetarios y atrapamiento de leucocitos. ^(19,20)

A nivel renal, se presenta de 30 a 70% de insuficiencia renal en los pacientes con IHA, secundaria a alteraciones circulatorias, nefrotóxicos, necrosis tubular aguda y trastornos hepatorreñales. ⁽²¹⁾

A nivel de coagulación, se caracteriza por reducción en la producción hepática de los factores de coagulación, frecuentemente los pacientes como consecuencia desarrollan coagulación intravascular diseminada y en ocasiones procesos trombóticos. La relación TP/INR es uno de los indicadores más precisos de falla hepática y la trombocitopenia es un factor relacionado con el pronóstico. ^(22,23)

A nivel neurológico, las alteraciones frecuentes son la encefalopatía hepática y el edema cerebral con hipertensión intracraneana, consecuencia de la acumulación de amonio, desequilibrio en el aporte y consumo cerebral de oxígeno, y aumento en la glucólisis y lactato cerebral; todo esto asociado a la depleción de ATP, variantes osmóticas neuronales, y fallo de la barrera hematoencefálica. ⁽²⁴⁾

A nivel inmunológico; la infección y la sepsis son complicaciones frecuentes en la IHA, secundarias a una función alterada de los neutrófilos y células de Kupffer. Las infecciones son polimicrobianas y en un elevado porcentaje se asocian a otros oportunistas como *Cándida* y *Aspergillus*, propician la encefalopatía, inhibe la regeneración hepática y hay un aumento relevante de la morbimortalidad. ^(25,26)

A nivel nutricional; presentan disminución en los depósitos de glucógeno, lo que predispone la hipoglucemia. ^(27,28)

Clínica

El cuadro clínico está caracterizado inicialmente como una hepatitis común, con síntomas previos dependiendo de la edad y etiología; síntomas muy inespecíficos (astenia, adinamia, somnolencia, irritabilidad, agresividad, náuseas, vómito, malestar general) y alteraciones bioquímicas iniciales en las pruebas de función hepática.

Al examen físico, según su evolución; presentan ictericia, edema, hígado aumentado, normal o disminuido, esplenomegalia, asterixis, hiperreflexia, y puede progresar de manera rápida hasta la encefalopatía. Además en los pacientes con IHA podemos observar equimosis, epistaxis, sangrado de tubo digestivo, hematuria; correlacionado con el alargamiento de los tiempos de coagulación y reducción en los factores de coagulación. ⁽²⁹⁾

La clasificación convencional de encefalopatía hepática (EH) en grados (I a IV) es utilizada en el diagnóstico en niños por encima de los 4 años de edad y adultos (Tabla 1) ⁽³⁰⁾. En neonatos, los signos de EH temprana comprende llanto desconsolado y alteraciones del sueño, los cuales pueden evolucionar a somnolencia, irritabilidad y luego hasta un estado de coma superficial o

profundo. El GEFHAP desarrollo una escala para estimar EH en niños por debajo de los 4 años de edad (Tabla 2).

Tabla 1 ⁽³⁰⁾

Estadios clínicos de encefalopatía hepática en niños mayores de 4 años

ESTADIO		CLÍNICA
GRADO I	<i>Pródromos</i>	Orientación espacial alterada, cambios en el ritmo del sueño, alteraciones menores de la conciencia o de la motricidad, tremor.
GRADO II	<i>Confusión</i>	Confuso, letargia/agitación pero responde ordenes, hiperventilación, disartria, asterexis, hipertonia, hiperreflexia.
GRADO III	<i>Estupor</i>	Estuporoso, dormido casi todos el tiempo pero se despierta con la voz, respuestas incoherentes, temblor intencional.
GRADO IV	<i>Coma</i>	IVa. responde a estímulos dolorosos IVb. No responde a estímulos, ausencia de movimientos espontáneos, respiración irregular, pupilas perezosas, posible postura de decorticación o descerebración.

Fuente. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiarmid S, Vargas J, Ament ME. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 128-34.

Tabla 2 ⁽¹²⁾

Estadios clínicos de encefalopatía hepática en niños menores de 4 años

ESTADIO		CLÍNICA
GRADO I Y II	<i>Signos neurológicos inestables, hiperrflexia</i>	Llanto intenso, inversión del ritmo del sueño, falta de atención
GRADO III	<i>Signos neurológicos predominantemente inestables, hiperrflexia</i>	Somnolencia , estupor,irritabilidad
GRADO IV	<i>Signos neurológicos descerebración o decorticación, reflejos ausentes</i>	Comatoso, con respuesta al estímulo doloroso(IVa) y sin ella(IVb)

Fuente .Bucuvalas J, Yazigi N and Squires RH. Acute Liver Failure in Children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-168

Diagnóstico

En general, el diagnóstico debe estar basado en la clínica y corroborado con pruebas auxiliares a fin de encontrar alteraciones a nivel de coagulación, perfil hepático, ecografía y otros exámenes de diagnósticos diferenciales que nos ayuden a encontrar la etiología específica. ⁽²⁹⁾

En niños por debajo de los 7 meses de edad; el diagnóstico se debe considerar si encontramos coagulopatía y su inicio temprano posiblemente se deba a causa de un daño intrauterino como una infección congénita, hepatitis autoinmune neonatal o un error innato del metabolismo mitocondrial. La aparición posterior al nacimiento puede estar vinculada con una infección o una causa metabólica por el inicio de consumo de determinados alimentos (galactosemia, intolerancia a la fructosa o tirosinemia tipo 1). ⁽³¹⁾

En los pediátricos mayores de 7 meses; por lo general, hay una etapa de síntomas iniciales de malestar, dolor abdominal, náuseas y anorexia. Luego manifiestan ictericia progresiva y la presentación hemorrágica suele presentarse de forma espontánea. ⁽³²⁾

Dentro de los exámenes se debe comprobar a nivel bioquímico el daño hepático, mediante una adecuada historia clínica u otros exámenes de ayuda; identificar la inexistencia de hepatopatía crónica previa al cuadro actual, corroborar que el trastorno de la coagulación no remita con la administración de vitamina K y que el resultado de INR sea \geq de 1.5 en pacientes con algún grado de EH o \geq 2 en aquellos sin grado EH. ⁽¹²⁾

Tratamiento

La Insuficiencia hepática aguda en el campo pediátrico es una emergencia médica compleja, dado el compromiso multiorgánico temprano y el pronto deterioro neurológico, por lo que requiere intervención multidisciplinaria. ⁽²⁰⁾

La determinación temprana de la etiología es de suma trascendencia porque, en algunos casos, puede ser remitida con la administración del tratamiento determinado, como en las de etiología metabólica (galactosemia, fructosemia, tirosinemia, enfermedad de Wilson) , hepatitis autoinmune o intoxicación por acetaminofén. ⁽³³⁾

Los esfuerzos deben de estar dirigidos a dar un tratamiento específico, de conocer la etiología o a dar un tratamiento de sostén a nivel neurológico, apoyo hemodinámico, ventilatorio, metabólico, infectológico, así como nutricional a fin de evitar la disfunción orgánica múltiple, esperar la recuperación del hígado lesionado o como preparación para trasplante hepático. ⁽³³⁻³⁷⁾

Trasplante hepático (TH)

El trasplante hepático actualmente es un tratamiento disponible y en algunos casos de IHA la única posibilidad de remisión, debe comprenderse en el angosto margen que queda entre la evidencia inalterable del fallo hepático y la manifestación de lesiones neurológicas irreversibles. ⁽³¹⁾

Las variables de inclusión con mayor valor son el surgimiento de encefalopatía de grado III o IV) y coagulopatía (el INR > 4 o el Factor V < 25%), así como, la evidencia de afectación constante y grave de la función hepática; considerando la etiología y la existencia de complicaciones, siendo la principal contraindicación al trasplante el daño neurológico definitivo y el fallo multiorgánico.

La prioridad en pacientes pediátricos hacia un trasplante hepático se realiza mediante los criterios del Kings College (tabla 3.). Es elemental que los pacientes que cumplan dichos criterios deben ser trasladados a un centro de referencia donde se efectuó el trasplante hepático tan inmediato como sea posible o para monitoreo crítico en espera del procedimiento. ⁽³⁹⁾

Tabla 3. Indicación de trasplante hepático en IHA. Criterios de King`s College.

IHA no asociada a acetaminofén *	IHA asociada a acetaminofén **
CRITERIO MAYOR <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de protrombina > 100 seg. • INR > 6.5) independiente del grado de encefalopatía. 	CRITERIO MAYOR <ul style="list-style-type: none"> • PH < 7.3 (independiente del grado de encefalopatía)
CRITERIOS MENORES (=3 criterios) <ul style="list-style-type: none"> • Edad <10 o > 40 años • Etiología: hepatitis no A no B indeterminada, halotano o reacción idiosincrásica a fármacos. • Intervalo de tiempo entre inicio de ictericia y aparición de encefalopatía mayor de 7 días. • Tiempo de protrombina >50 seg. (INR > 3.5) • Bilirrubina plasmática >17.6 mg/dl 	CRITERIOS MENORES <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de protrombina >100 seg. (INR >6.5) y • Creatinina sérica >3.4 mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV.

* La presencia de un criterio mayor o de 3 criterios menores predice = 95% mortalidad.

** La presencia del criterio mayor o de los 2 criterios menores predice = 95% mortalidad

FUENTE. Sundaram V, Shneider B, Dhawan A Ng VL, Im K, Belle S, Squires RH. King's College Hospital Criteria for Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure in an International Cohort of Children. *J Pediatr* 2013; 162: 319-323.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

- Investigación cuantitativa, descriptiva y aplicada.
- Diseño de investigación: Estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo.

3.2 Población

Todos los pacientes de 0 meses a 18 años que fueron hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño, 2011-2018.

3.3 Muestra

- Definición de muestra: Pacientes de 0 meses a 18 años hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda en el INSN, 2011-2018.
- Unidad de muestra: La historia clínica del paciente entre 0 meses a 18 años hospitalizado en el INSN con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda, 2011-2018.
- Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia.
- Dado que el universo reducido de la población con diagnóstico de IHA. Se incluyó todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes entre 0 y 18 años atendidos en el INSN entre los años 2011-2018, que cumplan los criterios de definición de insuficiencia hepática aguda.
- Ausencia de evidencia de enfermedad hepática preexistente mayor a 8 semanas antes del desarrollo del cuadro actual.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con información deficiente en la historia clínica. Consideraremos información deficiente a la HC que contenga < del 50 % de información según el formulario de Recolección de Datos (Anexo 1).

- Pacientes con enfermedad hepática preexistente (más de 2 meses).

3.4 Instrumento de recolección de datos (Anexo 1)

La ficha de recolección de datos fue elaborado por la autora, basándose en la teoría y artículos sobre IHA; dado que no es un instrumento que evalúe escalas o grado de una variable no fue validado, pero si recibió la opinión de 3 expertos en el tema, manifestando verbalmente sus comentarios sobre la integración u omisión de alguna variable.

3.5 Variables

Para caracterizar a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda en el Instituto Nacional de Salud de Niño 2011-2018, se analizó cada ítem y variable del formulario de recolección de datos (ANEXO 1).

Variables cualitativas: sexo, procedencia, etiología de IHA clasificación de IHA, clínica de IHA, desenlace, trasplante hepático y complicaciones.

Variables cuantitativas: edad, peso, talla, exámenes de laboratorio a nivel sérico (Albúmina, bilirrubina Total, bilirrubina directa, INR, Tiempo protrombina, TGO, TGP, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, urea, creatinina, Na, K, Cl, FA, GGT, DHL). Los valores normales de los exámenes de laboratorio tuvieron como referencia los brindados por el INSN (Anexo 2).

3.6 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA	OPERATIVIDAD	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA	“La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una entidad caracterizada por la acelerada injuria o muerte de una gran población de hepatocitos, que condiciona de esta forma una masa parenquimal insuficiente para poder mantener las funciones hepáticas” (1999:404).	“evidencia bioquímica de injuria a nivel hepático, inexistencia de historia de enfermedad hepática crónica previa al cuadro actual, trastorno de la coagulación no rectificada con la administración de vitamina K, INR (Ratio Normalizado Internacional) mayor de 1.5 en pacientes con algún grado encefalopatía hepática (EH) o mayor de 2 en aquellos sin grado EH” (2016:53).	Según datos de HC	Categórica	Nominal	Historia clínica
EDAD	“Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona”	“Edad en años cumplidos al momento de la valoración Estados pediátricos “	Edad en años	Razón	Discreta	Historia clínica
ESTADIOS PEDIÁTRICOS	Clasificación	Estados pediátricos	Recién nacidos 0-28 días Lactante menor <1 año Lactante mayor >1 año-<2 años Preescolar 2-4 años. Escolar 5-9 años Adolescentes 10-18	Categórica	nominal	Historia clínica
SEXO	“Genero del Paciente”	“Genero del Paciente”	Masculino Femenino	Categórica	Nominal	Historia clínica
PROCEDENCIA	“Lugar de origen”	“Lugar de donde proviene el paciente”	Lima Provincia	Categórica	Nominal	Historia clínica
CAUSAS DE IHA	Etiología determinada	-Infecciosa -Medicamentosa -Metabólica -Indeterminada: Evaluaciones fallan para determinar una causa específica -Otros	Infecciosa Medicamentosa Metabólica Indeterminada Tóxica Autoinmune Otros	Categórica	Nominal	Historia clínica

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	“manifestación es neuropsiquiátricas objetivadas en pacientes con presencia de insuficiencia hepatocelular”	<p>I: Alteración en el ritmo del sueño, ansiedad.</p> <p>II: Pérdida del control de esfínteres, desórdenes en la conducta.</p> <p>III: Coma, pero responde a gritos.</p> <p>IV: Coma profundo</p>	<p>No encefalopatía</p> <p>GRADO I</p> <p>GRADO II</p> <p>GRADO III</p> <p>GRADO IV</p>	Categoría	Ordinal	Historia clínica
ASCITIS	“acumulación de líquido en el dentro de la cavidad peritoneal”	<p>-Leve: evidenciable sólo por ecografía</p> <p>-Moderada: con evidencia clínica de ascitis, distensión abdominal moderada.</p> <p>-Severa: ascitis a tensión con marcada distensión abdominal, y posible disnea por incapacidad ventilatoria restrictiva</p>	<p>AUSENCIA</p> <p>LEVE</p> <p>MODERADA</p> <p>SEVERA</p>	Categoría	Ordinal	Historia clínica
ICTERICIA	“acumulación de pigmento biliar en el organismo que proporciona a la piel y también a las mucosas una coloración amarilla”		<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
CLASIFICACIÓN DE IHA	Según los grados del tiempo transcurrido de la enfermedad en relación a la encefalopatía e ictericia	<p>-IHA Hiperaguda: la encefalopatía se desarrolla dentro de los 7 días del inicio de la ictericia.</p> <p>- IHA Aguda: la encefalopatía se desarrolla entre el 8° y 28° día del inicio de la ictericia.</p> <p>- IHA Subaguda: la encefalopatía se desarrolla entre la 5° y 24° semana del inicio de la ictericia.</p>	<p>Según escala de O'Grady</p> <p>-IHA hiperaguda</p> <p>-IHA aguda</p> <p>-IHA subaguda</p>	Categoría	Ordinal	Historia clínica
DOLOR ABDOMINAL	Síntoma	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
COLURIA	Signo	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
HEPATOMEGALIA	Signo	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
ACOLIA	Signo	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
PIEBRE	Síntoma	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica
EPISTAXIS	Signo	Consignada en la HC	<p>SI</p> <p>NO</p>	Categoría	Nominal	Historia clínica

<i>GINGIVORRAGIA</i>	<i>Signo</i>	<i>Consignada en la HC</i>	<i>SI NO</i>	<i>Categorica</i>	<i>Nominal</i>	<i>Historia clínica</i>
<i>PETEQUIAS</i>	<i>Signo</i>	<i>Consignada en la HC</i>	<i>SI NO</i>	<i>Categorica</i>	<i>Nominal</i>	<i>Historia clínica</i>
<i>EXAMENES DE LABORATORIO</i>	<i>Valores séricos</i>	<i>Consignada en la HC</i>	<i>Valores normales según el laboratorio INSN</i>	<i>Razón</i>	<i>ordinal</i>	<i>Historia clínica</i>
<i>COMPLICACIONES</i>	<i>Eventos adversos en IHA</i>	<i>Consignada en la HC</i>	<i>IRA Hipoglicemia Diátesis hemorrágica Infecciones Falla multiorgánica Distrés respiratorio Otras</i>	<i>Categorica</i>	<i>Nominal</i>	<i>Historia clínica</i>
<i>DESENLACE</i>	<i>Situación final de hospitalización del paciente</i>	<i>Consignada en la HC</i>	<i>Curación o remisión Progresión a hepatopatía crónica Fallecido</i>	<i>Categorica</i>	<i>Nominal</i>	<i>Historia clínica</i>

3.7 Procedimientos de estudio

Se realizó la indagación de casos en la Unidad de Estadística del INSN del año 2011 al 2018 y se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda, previa autorización de la Jefatura de Departamento Pediatría y de la Oficina de Docencia e Investigación del INSN.

La información fue recogida en el Instituto Nacional de Salud de Niño de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda durante los años 2011-2018 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se obtuvo la información mediante la ficha de recolección, esta ficha fue una herramienta a la que fueron trasladadas cuanta información estaba consignada en la historia clínica.

3.8 Análisis de datos estadísticos (40)

Una vez obtenido los datos, se pasó a una base digital en Excel para la limpieza y corrección de datos. Luego se elaboró una base de datos en el programa estadístico SPSS 23.

Se efectuó un análisis de las variables de tipo descriptivo, donde se valoró la frecuencia de las variables. Las variables cuantitativas fueron medidas mediante promedios y desviación estándar. Se generó tablas y gráficos en Vancouver.

Para poder realizar el análisis bivariado se realizó la transformación de variables a dicotómicas de las cualitativas y cuantitativas (incluye aspectos clínicos y de laboratorio). Se calculó el Odds ratio (OR), el intervalo de confianza al 95% y el valor p. Se aceptó como variables en relación a la variable desenlace aquellas que tengan un valor p menor a 0.05.

Se realizó luego, el análisis multivariado mediante regresión logística donde se incluyó para un mejor análisis todas las variables para apreciar su interacción. De igual forma el modelo seleccionó las variables cuyo p fue menor a 0.05. En el análisis de regresión logística se ingresaron todas las variables dicotómicas obtenidas en la investigación. Estas interactuaron entre sí, algunas se eliminaron otras se potenciaron. Luego de interaccionar la prueba generó las variables que en conjunto (paso 3) están en relación a la variable desenlace.

3.9 Consideraciones éticas

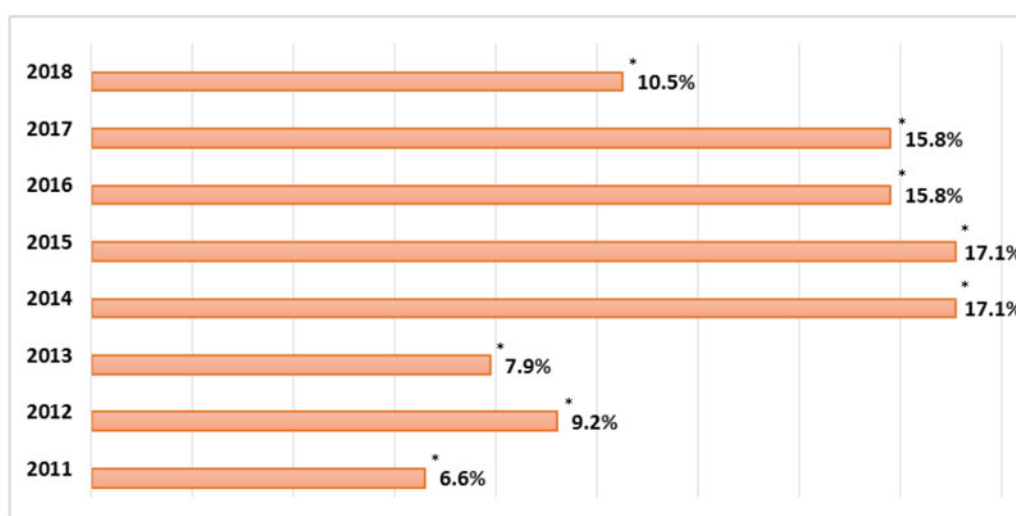
En el presente estudio no hubo acercamiento con el paciente, dado que la información fue adquirida directamente de la historia clínica. La participación de los pacientes atendidos en el INSN fue de forma aleatoria, mediante la revisión de historias clínicas y editado a la ficha de recolección de datos elaborado.

Los procedimientos del presente estudio amparan los derechos fundamentales de los pacientes, de acuerdo a la bioética en investigación biomédica y se garantiza la confidencialidad de la información obtenida. ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

A continuación, son expuestos los resultados de los 76 pacientes pediátricos con el diagnóstico de Insuficiencia hepática aguda que fueron tratados en el INSN durante el periodo 2011 al 2018.

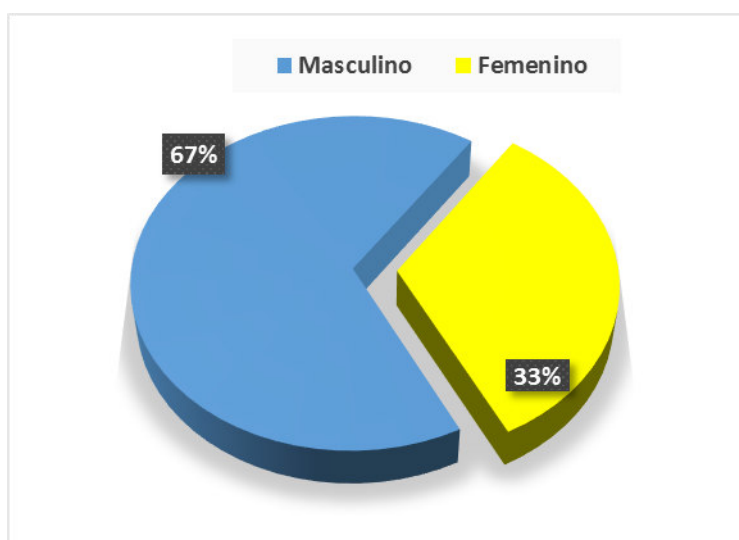
Gráfico 1: Población de pacientes con Insuficiencia hepática aguda del INSN ,2011-2018



*Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados entre los años 2011-2018 con IHA.

Según el gráfico 1, La población total con IHA en el INSN entre los períodos 2011-2018 fue de 76 pacientes; en el año 2014 y 2015 se presentaron el 17.1% del total de casos respectivamente en cada año; en el 2011 fue el año donde hubo menor número de casos abarcando el 6.6% de los pacientes y además; se evidencia que desde el año 2011 hacia el año 2014-2015 hubo un aumento de casos diagnosticados con IHA y desde 2014-2015 al 2018 una leve disminución porcentual.

Gráfico 2: Distribución según sexo de pacientes con Insuficiencia hepática aguda del INSN 2011-2018



Según el gráfico 2, de los 76 pacientes con IHA del INSN 2011-2018 el sexo masculino representó el 67% de la población mientras que el femenino representó el 33%.

Gráfico 3: Gráfico de Cajas de la edad en pacientes con IHA en el Instituto Nacional de Salud 2011-2018

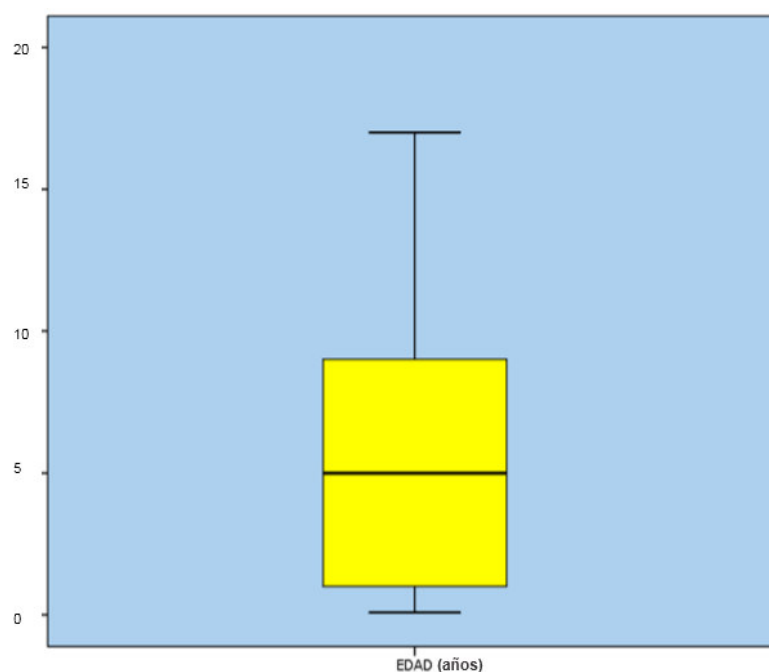
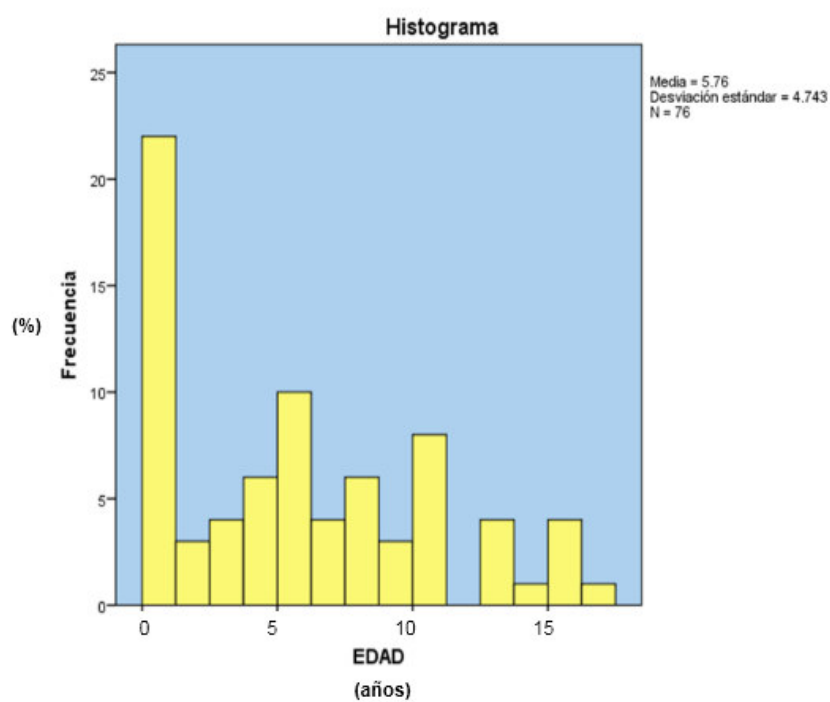


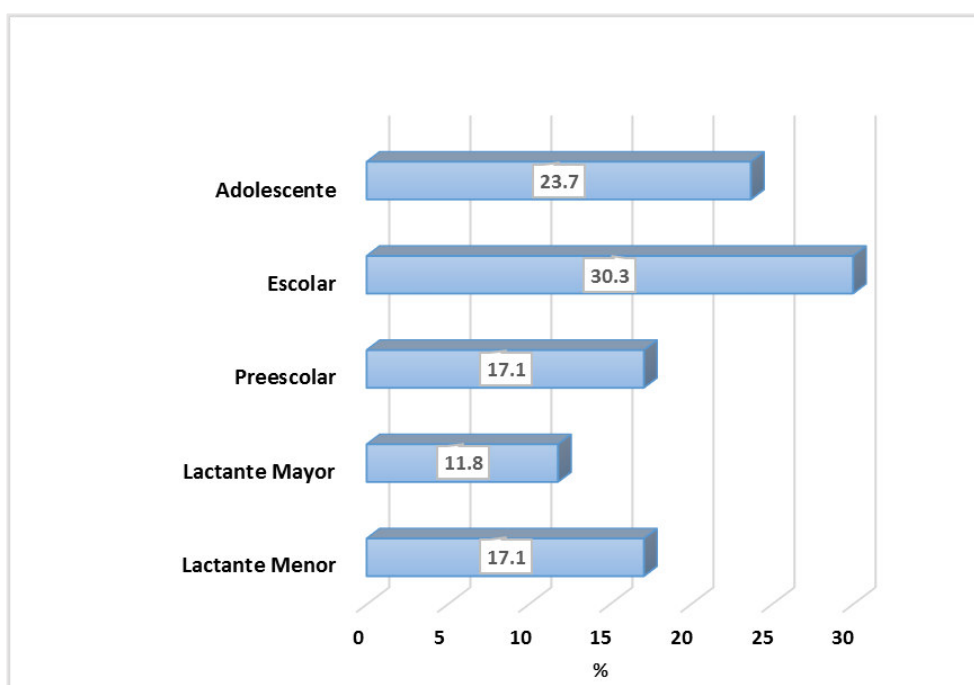
Gráfico 4: Histograma para la Edad en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el Instituto Nacional de Salud 2011-2018



Según el gráfico 3, la variable edad representada en el gráfico de cajas se observa un aumento de la edad inferior a 10 años y se aprecia que la mediana es de 5 años que corresponde al cuartil 50. Se encontró como edad promedio 6 años, un IC 95% que la edad se encuentra entre 5-7 años, la mínima edad fue 1 mes y la máxima edad 17 años.

Según el Gráfico 4, Se realizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para la variable edad, obteniendo un p significativo (p menor a 0.05) que indica que la variable edad no manifestó una distribución normal, que se aprecia en el histograma como un aumento de la frecuencia de la edad en los primeros años de vida.

Gráfico 5: Distribución según etapas de vida en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018



*Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados entre los años 2011-2018 con IHA.

Según el gráfico 5, la población de pacientes con IHA en el INSN entre el 2011-2018 se encontraron en etapa escolar (5-9 años) el 30.3%, los adolescentes (10-18 años) comprendieron el 23.7%, los pacientes en etapa preescolar (2-4 años) al igual que la población de lactante menor (<1 año) en el 17.1% y la pacientes lactante mayor (1 año-<2años) el 11.8 % del total de la población.

Tabla 1

Distribución según procedencia de pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018

	PROCEDENCIA	n	%
	Lima	44	57.9%
	Provincia *	32	42.1%
Lima	Cercado de Lima	7	9.2%
	San Juan de Lurigancho	6	7.9%
	San Juan de Miraflores	5	6.6%
	Santa Anita	3	3.9%
	Rímac	3	3.9%
	San Martín de Porres	3	3.9%
	otros	17	22.1%
* Provincia	Trujillo	4	5.3%
	Ancash	4	5.3%
	Chimbote	3	3.9%
	otros	21	27.3%

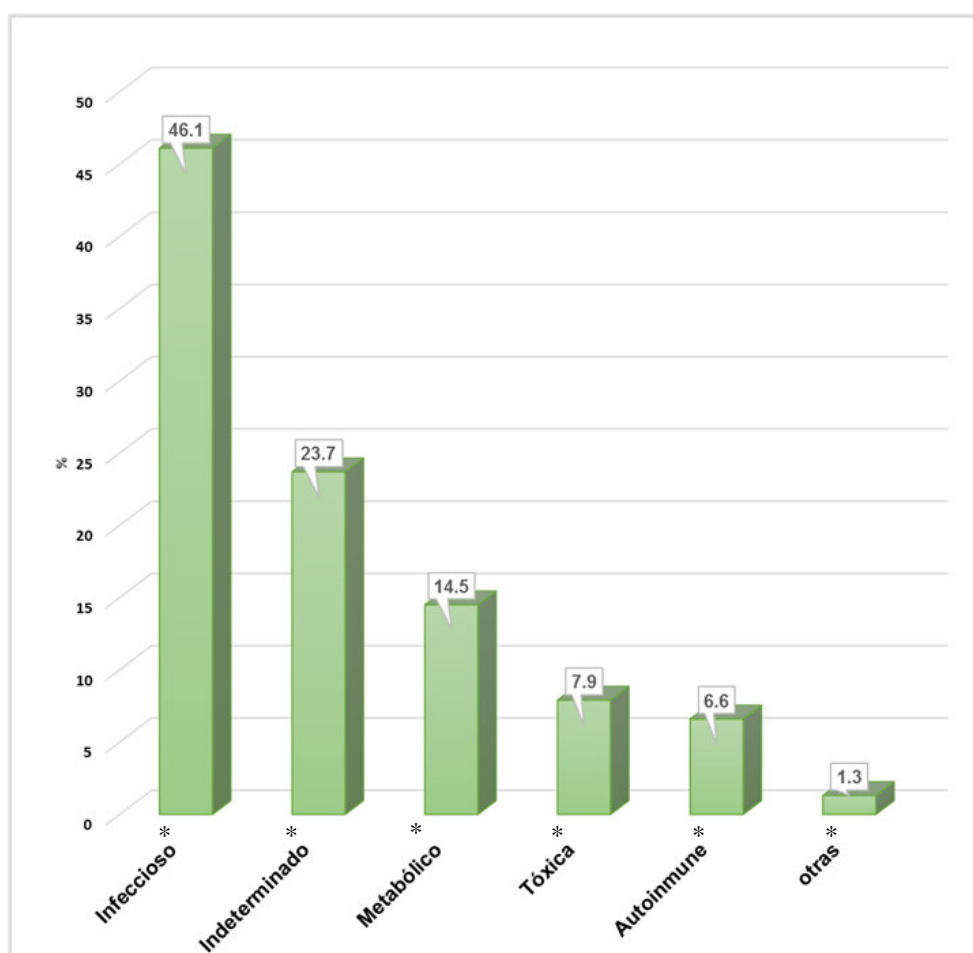
Nota. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados entre los años 2011-2018 con IHA.

*Representa a todas las provincias del Perú sin incluir a Lima.

Según la tabla 1, los pacientes con IHA del INSN en el periodo 2011-2018, el 57.9 % de la población procedía de Lima y el 42.1 % de la población era de provincias diferentes a Lima. Se encontró que los distritos de Lima con mayor porcentaje de pacientes fueron Cercado de Lima 9.2%, San Juan de

Lurigancho 7.9% y San Juan de Miraflores 6.6%; a nivel de provincias Trujillo al igual que Ancash representa un 5.3% del total de pacientes respectivamente.

Gráfico 6: Etiología de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018.



*Tipos de etiología de IHA. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes con IHA diagnosticados entre los años 2011-2018.

Según el gráfico 6, en los pacientes con IHA del INSN 2011-2018 la etiología más frecuente fue la infecciosa con el 46.1%, de causa indeterminada el 23.7%, de origen metabólico el 14.5%, tóxico el 7.9%, de origen autoinmune el 6.6% y otras causas un 1.3%.

Tabla 2

Etiología de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018

Causa/enfermedad		n	%
Indeterminada		19	100.0%
Infeccioso			
Viral	HEPATITIS A+HEPATITIS A FULMINANTE	28	82.3%
	HEPATITIS VIRAL VEB	1	2.9%
Parasitológico	FASCIOLA HEPÁTICA	4	11.8%
	STRONGYLOIDES DISEMINADO	1	2.9%
Metabólico			
	ENF. WILSON	4	36.4%
	HEMOCROMATOSIS	2	18.2%
	ERROR INNATO DEL METABOLISMO		
	MITOCONDRIAL	2	18.2%
	GALACTOSEMIA	1	9.1%
	TIROSINEMIA	1	9.1%
	TRASTORNO CICLO DE LA UREA	1	9.1%
Tóxica			
	INTOXICACIÓN POR PIRETROIDES	3	50.1%
	INTOXICACIÓN POR FOSFORO BLANCO	1	16.7%
	INTOXICACIÓN CON PARAQUAT	1	16.7%
	MEDICAMENTOSA/SD DRESS	1	16.7%
Autoinmune			
	HEPATITIS AUTOINMUNE	5	100.0%
Otras			
	HISTIOCITOSIS	1	100.0%

Nota. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados con IHA entre los años 2011-2018.

Según la tabla 2, en los pacientes con IHA del INSN 2011-2018; dentro de las causas infecciosas, el origen viral representa el 85.2% y el parasitológico el 14.7%; y siendo la principal causa la infección por hepatitis A con un 37.9% del total de los pacientes. Dentro de las causas de origen metabólico, la enfermedad de Wilson representa un 36.4%, la hemocromatosis y el error innato del metabolismo mitocondrial el 18.2% respectivamente. En la etiología toxica, la intoxicación por piretroides represento el 50.1% y se encontró un caso de histiocitos que presento IHA.

Tabla 3***Peso y talla de los pacientes con IHA del INSN, 2011-2018***

Variable	Promedio	DE
Peso(kg)	22.58	16.26
Talla(cm)	106.64	31.63

Nota. El promedio del peso y promedio de la talla es de todos los 76 pacientes analizados.

DE: Desviación estándar

Según la Tabla 3, la población de IHA del 2011-2018 presentó como peso promedio 22.58 ± 16.26 DE y como talla promedio 106.64 ± 31.63 DE.

Tabla 4***Clasificación y clínica de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018***

Clínica	n	%
Clasificación de IHA		
Aguda	37	48.7%
Hiperaguda	25	32.9%
Subaguda	14	18.4%
Encefalopatía		
Grado I	34	44.7%
Grado II	19	25.0%
No	15	19.7%
Grado III	8	10.5%
Grado IV	0	0.0%
Ictericia		
Si	75	98.7%
No	1	1.3%
Ascitis		
Ausente	51	67.1%
Moderado	12	15.8%
Leve	8	10.5%
Severo	5	6.6%

Nota. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados con IHA entre los años 2011-2018.

Tabla 5***Clínica de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018***

Clínica		n	%
Dolor Abdominal	No	25	32.9%
	Si	51	67.1%
Coluria	No	22	28.9%
	Si	54	71.1%
Hepatomegalia	No	0	0.0%
	Si	76	100.0%
Acolia	No	57	75.0%
	Si	19	25.0%
Fiebre	No	59	77.6%
	Si	17	22.4%
Epistaxis	No	72	94.7%
	Si	4	5.3%
Gingivorragia	No	71	93.4%
	Si	5	6.6%
Petequias	No	73	96.1%
	Si	3	3.9%

Nota. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados con IHA entre los años 2011-2018. La clínica de la IHA corresponde al momento del ingreso del paciente al INSN.

Según la tabla 4, a nivel de la clasificación IHA se encontró que la etapa aguda representó el 48.7% del total de pacientes, la hiperaguda el 32.9% y la subaguda el 14 %. A nivel de la encefalopatía se encontraron en Grado I el 44.7 % de los pacientes, en Grado II el 25% y el 19.7% no presentaron encefalopatía. Se encontró ictericia en el 98.7% de pacientes, el 67.1% de los pacientes no presentaron ascitis y un 15.8% presentó ascitis moderada.

Según la tabla 5, en los pacientes con IHA del INSN 2011-2018, el dolor abdominal estuvo presente en 67.1% de los pacientes, coluria en el 71.1%, el

100% de pacientes presento hepatomegalia, el 25 % presentó acolia, el 22.4% presento fiebre, un 4.3% presento episodio de epistaxis, un 6.6% gingivorragia y en un 3.9 % se evidenció petequias.

Tabla 6

Análisis de laboratorio de pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda en el INSN, 2011-2018.

Laboratorio	Promedio	DE
Albúmina	2.93	0.72
Bilirrubina total	10.82	8.62
B. Directa	7.48	5.75
INR	2.99	2.16
TP	31.8	24
TGO	1858	2550
TGP	1382	1791
Leucocitos	14147	27556
Hemoglobina	9.76	3.04
Plaquetas	195804	140426
Glucosa	90.08	35.84
Urea	27.14	21.98
Creatinina	0.65	0.82
Na sérico	135.94	12.18
K sérico	4.27	3.52
Cl sérico	106.82	8.88
FA *	1340.61	1969.1
GGT *	186.8	176.34
DHL *	1666.6	385.14

Nota. El promedio corresponde a la media de todos los valores de laboratorio tomados de los 76 pacientes analizados.

DE: Desviación estándar

* No se encontró este valor en el 100% de los pacientes, pero si en >50% por lo que fue considerado

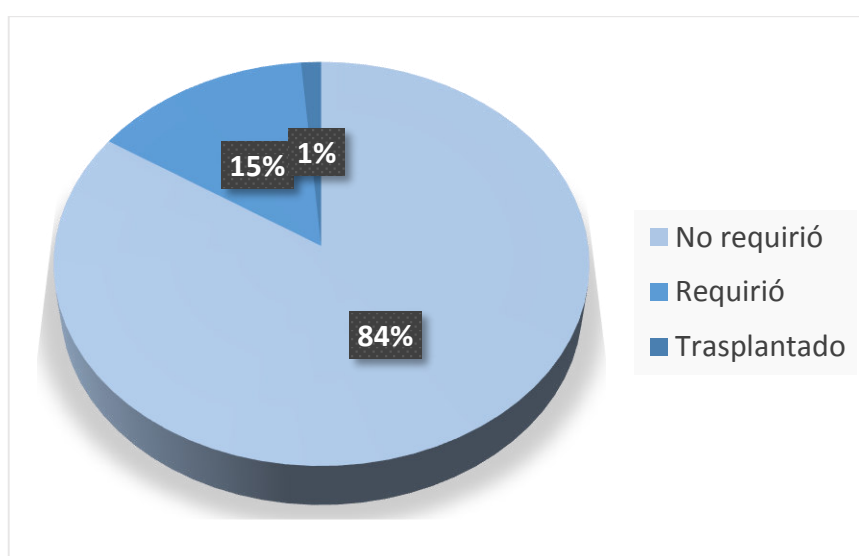
Según la tabla 6, en los pacientes con IHA del INSN 2011-2018, a nivel de laboratorio el valor de albumina promedio fue 2.93 g/l \pm 0.72, el tiempo de trombina tuvo un valor promedio de 31.8 " \pm 24, el INR 2.99 \pm 2.16; todos los demás exámenes de laboratorio se pueden apreciar en la tabla.

Tabla 7***Complicaciones de pacientes con IHA del INSN, 2011-2018***

Complicaciones	n	%
Ninguna	32	42.1%
Infección	13	17.1%
Falla Multiorgánica	10	13.2%
Distrés Respiratorio	8	10.5%
Hemorragia	5	6.6%
Infección Respiratoria Aguda	5	6.6%
Otros	2	2.6%
Hipoglicemia	1	1.3%

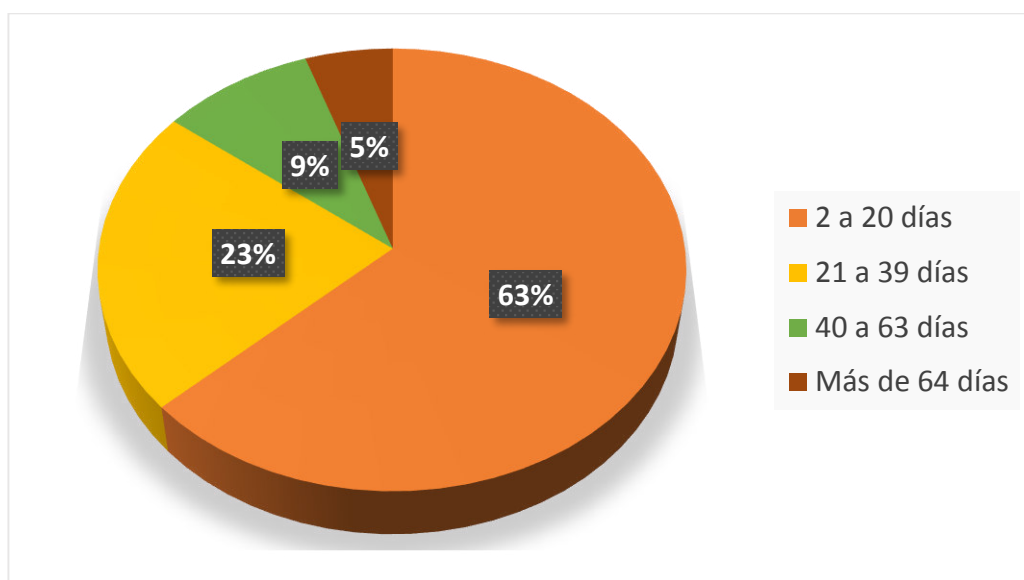
Nota. Se tomó en cuenta la principal complicación encontrada en cada uno de los 76 pacientes en toda su hospitalización en el INSN.

Según la tabla 7, en los pacientes con IHA 2011-2018, la mayoría de pacientes no presentó ninguna complicación 42.1% .La principales complicaciones que se evidenció en un 17.1 % de los pacientes fue la infección, la falla multiorgánica se evidenció en 13.2% de los pacientes y 10.5% presentaron distrés respiratorio.

Gráfico 7: Trasplante en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018

Según el gráfico 7, del total de los pacientes con IHA del INSN 2011-2018, el 84% no requirió trasplante, el 16% requirió trasplante y un paciente fue trasplantado.

Gráfico 8: Días de hospitalización en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018



Según el gráfico 8, de los pacientes con IHA del INSN 2011-2018, el 63% del total permaneció hospitalizado de 2 a 20 días, el 23% permaneció hospitalizado 21 a 39 días y el 13% tuvo un tiempo mayor a 40 días de hospitalización.

Gráfico 9: Desenlace en pacientes con IHA del INSN ,2011-2018

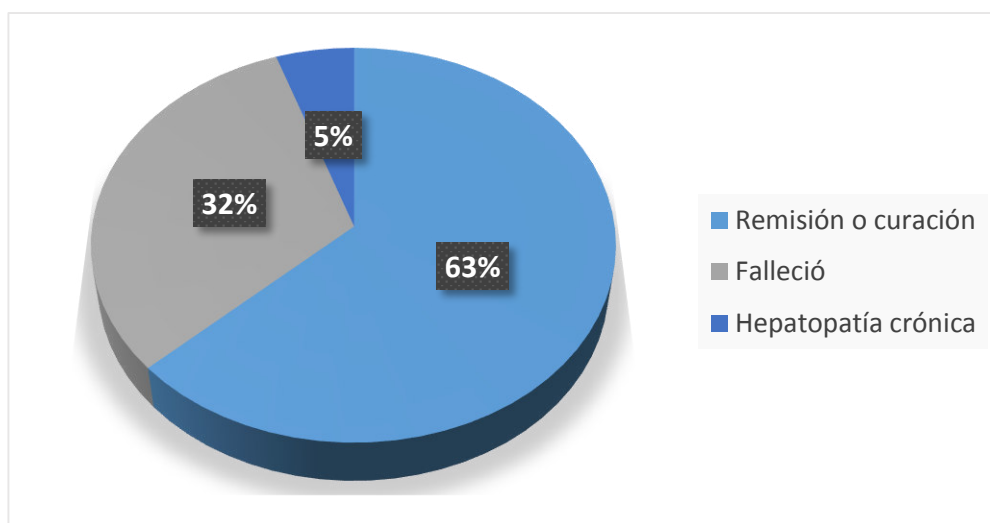


Gráfico 10 : Desenlace de la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018

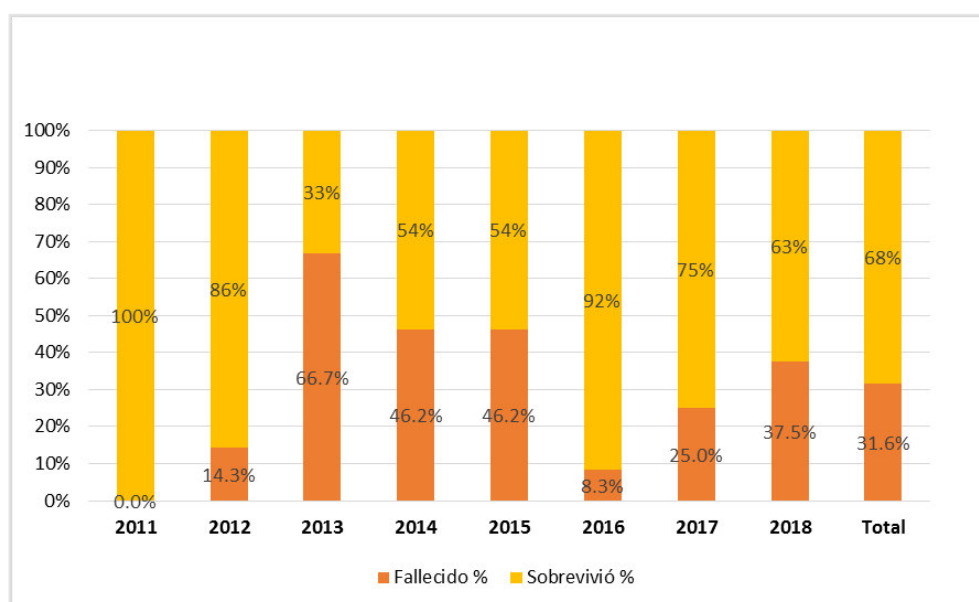
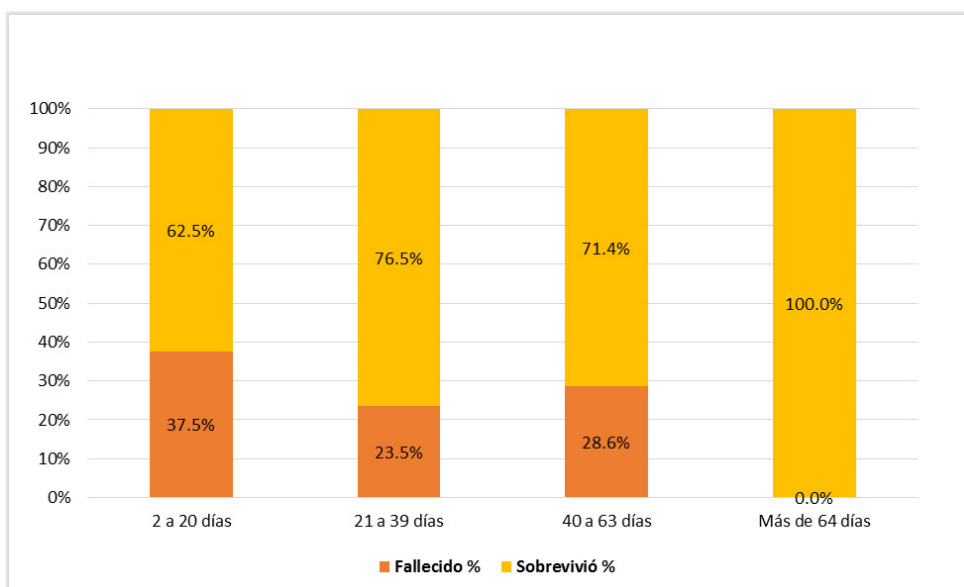


Gráfico 11: Días de Hospitalización según desenlace en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda del INSN ,2011-2018



Según el gráfico 9, del total de pacientes con IHA del INSN 2011-2018, el 32% falleció después de presentar IHA, el 63% la IHA presentó remisión o curación del cuadro y el 5% de pacientes presentó hepatopatía crónica después de la IHA.

Según el gráfico 10, del total de pacientes con IHA del INSN 2011-2018, el 2013 presentó mayor porcentaje 66.3% de fallecimiento en ese año, en el 2014 y 2015 fallecieron el 46.2% de los diagnosticados ese año; y el año 2011 y 2016 presentaron el menor porcentaje de fallecimientos 0% y 8.3% respectivamente.

Según el gráfico 11, de los pacientes que tuvieron un tiempo de hospitalización de 2-20 días el 37.5% falleció en ese periodo de los que tuvieron un tiempo de hospitalización mayor a 40 días falleció el 28.6%.

Tabla 8

Variables según desenlace en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda del INSN, 2011-2018

Variables	Fallecido		Sobrevivió	
	n	%	n	%
Causa				
Infecciosa	6	25.0%	29	55.8%
Indeterminada	9	37.5%	9	17.3%
Metabólica	3	12.5%	8	15.4%
Toxica	2	8.3%	4	7.7%
Autoinmune	3	12.5%	2	3.8%
Otras	1	4.2%	0	0.0%
Clasificación				
Aguda	14	58.3%	23	44.2%
Hiperaguda	8	33.3%	17	32.7%
Subaguda	2	8.3%	12	23.1%
Encefalopatía				
No	0	0.0%	15	28.8%
Grado I	9	37.5%	25	48.1%
Grado II	11	45.8%	8	15.4%
Grado III	4	16.7%	4	7.7%
Grado IV	0	0.0%	0	0.0%
Complicación				
Ninguna	3	12.5%	29	55.8%
Infección	4	16.7%	9	17.3%
Falla Multiorgánica	10	41.7%	0	0.0%
Distrés Respiratorio	3	12.5%	5	9.6%
Hemorragia	0	0.0%	5	9.6%
Infección Respiratoria				
Aguda	3	12.5%	2	3.8%
Otros	1	4.2%	1	1.9%
Hipoglicemia	0	0.0%	1	1.9%
Trasplante				
No requirió	13	54.2%	51	98.1%
Requirió	10	41.7%	1	1.9%
Trasplantado	1	4.2%	0	0.0%

Nota. Análisis de las variables cualitativas en relación a sobrevivencia /fallecimiento. Los porcentajes (%) obtenidos fueron de un total de 76 pacientes diagnosticados con IHA entre los años 2011-2018.

Según la tabla 8; la principal etiología en los pacientes con IHA fallecidos fue la indeterminada (37.5%) y en segundo lugar la causa infecciosa (25%). De los pacientes que sobrevivieron presentaron como etiología infecciosa el 55.8 % y de causa indeterminada el 17.3%.

El 58.3% de los fallecidos se encontraban en la clasificación de IHA aguda, el 33.3% hiperaguda y el 2% subaguda. El 44.2% de los que sobrevivieron presentaron una clasificación de aguda, el 32.7% de hiperaguda y el 23.1 % de subaguda.

El 45.8% de los fallecidos presentaron encefalopatía grado I, el 37.5% encefalopatía grado II y el total de los pacientes fallecidos presento algún grado de encefalopatía. De los que sobrevivieron, el 48.1% presentó encefalopatía grado I, el 28.8% no presentó encefalopatía y el 15.4% presentó encefalopatía grado II.

La principal complicación en los fallecidos fue la falla multiorgánica 41.7%, infecciosa el 16.7% y presentó distrés respiratorio el 12.5%. De los pacientes que sobrevivieron el 55.8 % no presentó ninguna complicación y el 17.3% presento infección.

De los fallecidos el 41.7% requirió ser trasplantado y de los sobrevivientes el 98.1% no requirió trasplante.

Tabla 9

Análisis bivariado. Factores relacionados a la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018

Variable	Desenlace		OR [*]	IC (95%) ^{**}	p ^{***}
	Fallecido n (%)	Sobrevivió n (%)			
Peso entre 3 a 22.5 kg^a	19 (79.2)	28 (53.8)	3.25	1.1-10	p=0.03
Causa Infecciosa IHA^b	18 (75)	23 (44.2)	3.78	1.3-11	p=0.011
Encefalopatía (si)^c	24 (100)	37 (71.2)	1.60	1.3-2	p=0.002
Complicaciones (si)^c	21 (87.5)	23 (44.2)	0.11	0.03-0.4	p=0.0003
Requirió trasplante (si)^c	13 (54.2)	51 (98.1)	0.02	0.003-0.19	p=0.00004

Nota. Análisis bivariado de las variables en relación a sobrevivencia /fallecimiento. Solo las variables con asociación significativa fueron representadas.

* OR: Odds Ratio.

** IC: Intervalo de confianza al 95%.

*** Prueba Chi cuadrado de Pearson: valor significativo p>0.05

^a Variable peso representado como valor entre el mínimo de peso y el valor promedio de los 76 pacientes del estudio. ^b Variable de etiología infecciosa. ^c Variables que representan lo positivo de la característica, pacientes con algún grado de encefalopatía, pacientes que presentaron alguna complicación y si el paciente requirió de trasplante.

Según la tabla 9, se realizó el cruce de todas las variables cualitativas con la variable desenlace y se encontró las siguientes relaciones significativas: En relación al peso se encontró que si el paciente que pesa entre 3 a 22.5 kg o un peso menor a 23 kg (promedio de la población) tiene 3 veces el riesgo de fallecer (OR=3.25, IC95%=1.1-10, p=0.03); si el paciente con IHA presenta etiología infecciosa tiene 4 veces el riesgo de fallecer (OR=3.78, IC95%=1.3-11, p=0.011); si el paciente con diagnóstico de IHA presenta algún grado de encefalopatía tiene 2 veces el riesgo de fallecer (OR=1.60, IC95%=1.3-2, p=0.002); la aparición de alguna complicación es un factor protector del fallecimiento (OR=0.11, IC 95%=0.03-0.4, p=0.0003) y si el paciente con diagnóstico de IHA requirió trasplante es un factor protector del fallecimiento (OR=0.02, IC95 % =0.003-0.19, p=0.00004).

Tabla 10

Análisis Bivariado. Factores relacionados a la Insuficiencia Hepática Aguda en pacientes del INSN, 2011-2018

Variable	Desenlace		* OR	** IC (95%)	*** p
	Fallecido n (%)	Sobrevivió n (%)			
Albúmina (menor a 2.93) ^a	18 (78.3)	19 (36.5)	6.25	1.9-19.5	p=0.001
INR (menor a 2.99) ^a	11 (45.8)	41 (78.8)	0.23	0.08-0.64	p=0.005
TP (menor a 31.8) ^a	11 (45.8)	40 (76.9)	0.25	0.09-0.71	p=0.008
TGP (menor a 1382) ^a	20 (83.3)	30 (57.7)	3.67	1.09-12.2	p=0.024
Hb (menor a 9.76) ^a	19 (79.2)	19 (36.5)	6.60	2.1-20.5	p=0.001
U (menor a 27.04) ^a	13 (54.2)	44 (84.6)	0.22	0.07-0.64	p=0.006
Leucocitos (5000-10000)^b	6 (25)	29 (55.8)	0.26	0.09-0.77	p=0.011
Plaquetas (150000-450000)^b	8 (33.3)	35 (67.3)	0.24	0.08-0.67	p=0.006
Creatinina (0.3-1.2)^b	15 (62.5)	46 (88.5)	0.21	0.06-0.71	p=0.011
Na (135-148)^b	8 (33.3)	31 (59.6)	0.34	0.12-0.93	p=0.029
Cl (98-107)^b	6 (25)	27 (51.9)	0.31	0.1-0.9	p=0.024

Nota. Análisis bivariado de las variables en relación a sobrevivencia /fallecimiento. Solo las variables con asociación significativa fueron representadas.

* OR: Odds Ratio.

** IC: Intervalo de confianza al 95%.

*** Prueba Chi cuadrado de Pearson: valor significativo $p > 0.05$.

^a Variables representadas con el valor promedio de los 76 pacientes del estudio. ^b Variables representadas con los valores normales del examen de laboratorio del INSN.

Según la tabla 10, Si el paciente con IHA presenta una albumina menor a 2.93 g/l presenta 7 veces el riesgo de fallecer (OR=6.25, IC95%=1.9-19.5, $p=0.001$); el paciente con un TGP menor a 1382 U/l presenta 4 veces de fallecer (OR=3.67, IC 95%=1.09-12.2, $p=0.024$); el paciente con una hemoglobina menor a 9.76 g/dl tiene 6 veces riesgo de fallecer (OR= 6.60, IC

95%=2.1-20.5, $p=0.001$). El paciente que presenta un valor de INR menor a 2.99 es factor protector de fallecimiento (OR= 0.23, IC 95%=0.08-0.64, $p=0.005$), el paciente con un TP menor a 31.8 “es factor protector de fallecimiento (OR= 0.25, IC 95%=0.09-0.71, $p=0.008$), en el paciente con IHA el valor de urea menor a 27.04 mg/dl es un factor protector de fallecimiento (OR=0.22, IC95%=0.07-0.64, $p=0.006$).

Si el paciente con diagnóstico de IHA presenta valores normales de leucocitos es un factor protector de fallecimiento (OR=0.26, IC 95%=0.09-0.77, $p=0.011$) ,si presenta valores normales de plaquetas es un factor protector de fallecimiento (OR=0.24, IC 95%=0.08-0.67, $p=0.006$) , valores normales de creatinina es un factor protector de fallecimiento (OR=0.21, IC95%=0.06-0.71, $p=0.011$), valores normales de sodio sérico es un factor protector de fallecimiento (OR=0.34, IC 95%=0.12-0.93, $p=0.029$), valores normales de cloro sérico es un factor protector de fallecimiento (OR=0.31, IC 95%=0.1-0.9, $p=0.024$).

Tabla 11

Análisis multivariado (regresión logística) Factores relacionados a la sobrevivencia /fallecimiento en pacientes con Insuficiencia Hepática Aguda del INSN, 2011-2018.

Pasos	Variables	OR *	95% IC **		p ***
			Inferior	Superior	
Paso 1	Complicaciones de la IHA	8.41	2.22	31.82	0.002
Paso 2	Complicaciones de la IHA	7.53	1.90	29.83	0.004
	Albúmina	5.85	1.45	23.62	0.013
	Complicaciones de la IHA ^a	7.24	1.74	30.12	0.006
Paso 3	Albúmina ^b	6.86	1.55	30.40	0.011
	Creatinina ^c	4.66	1.07	20.37	0.041

Nota. Análisis multivariado de regresión logística donde se ingresaron todas las variables dicotómicas obtenidas en el estudio. Estas interactúan entre sí, algunas se eliminaron otras se potenciaron. Luego de interaccionar la prueba generó las variables (complicación, albumina, creatinina) que en conjunto (paso 3) están en relación a la variable desenlace.

* OR: Odds Ratio.

** IC: Intervalo de confianza al 95%.

*** Prueba Chi cuadrado de Pearson: valor significativo $p > 0.05$.

^a Variable que representa si los pacientes presentaron alguna complicación. ^b Variable representada con el valor promedio de los 76 pacientes del estudio. ^c Variable representada con el valor normal según el laboratorio del INSN.

Según la tabla 11, en el análisis de regresión logística se ingresaron todas las variables dicotómicas y se obtuvo como resultado que presentar alguna complicación (OR=7.24, IC95%=1.74-30.12, $p=0.006$), albúmina menor a 2.93 g/l (OR=6.86, IC 95%=1.55-30.40, $p=0.011$) y creatinina anormal (OR=4.66, IC95%=1.07-20.37, $p=0.006$) es el conjunto de variables significativas asociadas a mayor riesgo de mortalidad.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En la presente investigación, con una población total de 76 pacientes con IHA del Instituto Nacional de Salud del Niño 2011-2018, se encontró como principales etiologías la infecciosa (46.1%) y la indeterminada (23.7%). Graciela Artica, Juan Rivera et al. ⁽⁵⁾ encontró que el 37%(11/29) fue de causa indeterminada y el 27% de causa infecciosa (8/29), en el estudio de Simone Khatemann et al. ⁽⁶⁾ presentó similares resultados en relación con las dos principales causas infecciosa (16%) e indeterminada (43%), en otros estudios como los de Zhao et al. ⁽⁷⁾ y Shikha S. Sundaram et al. ⁽¹⁰⁾ también la etiología principal fue la indeterminada. Con estos resultados amerita mencionar que nuestro estudio fue realizado en un Instituto con un mayor apoyo al diagnóstico actualmente, no solo nacional sino también internacional para determinadas patologías y probablemente una mayor resolución para encontrar la etiología específica; además resaltar que pese a que nuestra etiología principal fue la infecciosa y la indeterminada representó el 23.7%, tuvimos una gama de etiologías muy variadas (hepatitis A, hepatitis por Virus Epstein Bar, fasciola hepática, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, ..., intoxicación por piretroides, intoxicación por paraquat, ..., hepatitis autoinmune, histiocitosis).

Dentro de nuestro estudio se encontró que la principal etiología fue de origen infeccioso viral y la principal patología fue la infección por hepatitis A con un 37.9% del total de pacientes; similares resultados también fueron encontrados en el estudio de Cuneyt Kayaalp et al. ⁽⁸⁾, con una población de 308 pacientes

entre pediátricos y adultos, donde las principales etiologías fueron el virus de la Hepatitis A (20.9%) en niños y el virus de la Hepatitis B (34.7%) en adultos. A nivel nacional, en el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al. ⁽⁵⁾ encontraron hepatitis A en el 27% (8/29) siendo la principal causa conocida, en el estudio de Bustíos et al. ⁽¹¹⁾ realizado en un hospital de referencia con población adulta la etiología con menor frecuencia fue la hepatitis A (6.7%), lo mencionamos para ver el posible contraste entre la población adulta y la población pediátrica en el Perú.

Podemos concluir de los resultados de nuestro estudio y el estudio de 1998 realizado también en el INSN ⁽⁵⁾, que la hepatitis A sigue siendo hasta la actualidad la principal causa determinada de IHA en nuestra realidad nacional y al ser una causa prevenible mediante vacunación se debe evaluar la implementación en el esquema de vacunación actual. En un artículo se menciona que en Argentina, durante 1982 y el 2002, en un estudio que incluyó 210 pacientes, el 61% de IHA fue por hepatitis A y al implementarse la vacunación universal al año de vida en el 2005, su presentación fue descendiendo hasta llegar a niveles bajos en el 2007 y redujo a cero los trasplantes por esta etiología ⁽¹²⁾; señalar también que en América del Norte y Europa actualmente la hepatitis A es una patología infrecuente.

En nuestro estudio, la principal etiología metabólica encontrada fue la enfermedad de Wilson (36.4%) con similares resultados en el estudio de Cuneyt Kayaalp et al. ⁽⁸⁾ donde la señala como la causa más común dentro de las enfermedades metabólicas.

Con respecto a la clínica, a nivel de la encefalopatía se encontraron en Grado I el 44.7 % de los pacientes, en Grado II el 25% y el 19.7% no presentaron encefalopatía; en el estudio nacional realizado por Bustíos et al. ⁽¹¹⁾ en el HERM en población adulta se encontró que todos los pacientes presentaron algún grado de encefalopatía, el 80% Grado I y el 20% encefalopatía III; observar que en ambas poblaciones la mayor parte de pacientes presentaron encefalopatía grado I. En relación al ascitis, el 67.1% de los pacientes no presentaron ascitis y un 15.8% presentó ascitis moderada; en el estudio de

Bustíos et al. Encontró el 13.3% no tuvo ascitis y el 86.7% ascitis leve-moderada. Tanto a nivel de la encefalopatía y la variable ascitis una posible comparación con estos estudios en poblaciones pediátricas y adultas podría existir una diferencia opuesta a nivel de cómo se presenta la clínica en la IHA.

Con respecto a la clínica, en nuestro estudio la hepatomegalia se presentó en el 100% de los pacientes, la ictericia en el 98.7% y la encefalopatía en el 80.3%; muy similares resultados se encontraron en el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al.⁽⁵⁾ el signo más frecuente fue la hepatomegalia, seguido de ictericia y la encefalopatía

En nuestro estudio el porcentaje de fallecidos fue el 32% (24/76), el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al.⁽⁵⁾ presentó una mortalidad del 69%, en el estudio de Zhao et al.⁽⁷⁾ 2014 fue de 58% (18/32) niños, en el estudio de Zhao et al.⁽⁹⁾ 2013 fue 63.2%(111/177) entre niños y adultos; y en el estudio Shikha S. Sundaram et al.⁽¹⁰⁾ fue 30% en población pediátrica. Por estos resultados en los diferentes estudios se evidencia la alta tasa de mortalidad que se presenta en la IHA y la importancia que debemos ejecutar para controlar las etiologías prevenibles. En relación a la estadística nacional si comparamos el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al.⁽⁵⁾ con el nuestro observamos que entre los años 1988-1997 a comparación de los años 2011-2018 la frecuencia de mortalidad ha disminuido considerablemente de 69% a 32%.

En el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al.⁽⁵⁾; 5 pacientes presentaron como causa la intoxicación por fosforo blanco, en nuestro estudio 1 paciente presentó esta etiología; podemos presumir que el bajo porcentaje se deba al mayor control en el uso de "rascapiés" en los últimos años.

En nuestro estudio la complicación más frecuente fue la infección con el 17.1 %, en el estudio a nivel nacional en población adulta de Bustíos et al.⁽¹¹⁾ también la infección fue la principal complicación; mientras que en el estudio de Simone Khatemann et al.⁽⁶⁾ en Alemania se encontró a la infección como

una complicación de porcentaje menor en IHA. Se podría evidenciar el posible contraste entre ambas realidades tanto la nacional y la europea.

En nuestro estudio se encontró que si el paciente con diagnóstico de IHA presenta una albumina menor a 2.93 g/l presenta 7 veces el riesgo de fallecer (OR=6.25, IC95%=1.9-19.5, p=0.001) y un TGP menor a 1382 U/l presenta 4 veces riesgo de fallecer (OR=3.67, IC 95%=1.09-12.2, p=0.024); en relación a este hallazgo encontramos similitud en el estudio de Simone Khatemann et al. ⁽⁶⁾ donde la albúmina baja y niveles bajos de TGP fueron asociados con peor pronóstico.

En el presente estudio se encontró las asociaciones siguientes : el INR menor a 2.99 es factor protector de fallecimiento o si el INR es menor a 2.99 tiene mayor probabilidad de sobrevivir (OR= 0.23, IC 95%=0.08-0.64, p=0.005), el paciente con un TP menor a 31.8 “ tiene mejor pronóstico (OR= 0.25, IC 95%=0.09-0.71, p=0.008) ,los pacientes con valores normales de creatinina tienen mejor pronóstico (OR=0.21, IC95%=0.06-0.71, p=0.011); en el estudio de Graciela Artica, Juan Rivera et al. ⁽⁵⁾ se encontró que el tiempo de protrombina corto se correlacionó con un mejor pronóstico, similar a estas asociaciones Zhao et al. ⁽⁸⁾ encontraron que los pacientes que eventualmente murieron tuvieron altos niveles de INR (P=0.01), de creatinina sérica (P=0.04) y baja actividad de protrombina (P=0.01) que aquellos que sobrevivieron.

En la investigación se encontró que los pacientes con IHA que presentan algún grado de encefalopatía tienen 2 veces el riesgo de fallecer (OR=1.60, IC95%=1.3-2, p=0.002); y en el estudio de Zhao et al. ⁽¹⁰⁾, en un modelo establecido para predecir la muerte en IHA, 4 variables fueron seleccionadas, incluyendo la edad (P=0.01), el grado de encefalopatía hepática de ingreso (P=0.04), el INR (p<0.01) y el amonio sanguíneo arterial (P=0.02). Usando un valor umbral de 0.5683, este modelo tuvo una sensibilidad de 95.24% y especificidad de 91.3%. Por lo tanto podemos mencionar que hay una asociación entre el grado de encefalopatía y la mortalidad en pacientes con IHA.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- ✓ La población fue de 76 pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico de IHA en el INSN entre los periodos 2011-2018.
- ✓ Los pacientes con IHA del INSN 2011-2018 fueron de sexo masculino el 67% y femenino el 33%.
- ✓ Se encontró como edad promedio 6 años, la mínima edad fue 1 mes y la máxima edad 17 años.
- ✓ El 57.9 % de la población procedía de Lima y el 42.1 % de provincia. En los pacientes con IHA del INSN 2011-2018
- ✓ Las etiologías más frecuentes fueron la infecciosa y la indeterminada.
- ✓ Dentro de las causas infecciosas, principal patología la infección por hepatitis A con el 37.9% del total de los pacientes.
- ✓ La clínica principal fue dada por la presencia de hepatomegalia, ictericia y encefalopatía.

- ✓ La mayoría de pacientes con IHA no presentó ninguna complicación 42.1% y la principales complicaciones que se evidenciaron fueron: infección en el 17.1 %, la falla multiorgánica en el 13.2% de los pacientes y 10.5% presentaron distrés respiratorio.
- ✓ El 84% de los pacientes no requirió trasplante, el 16% requirió trasplante y un paciente fue trasplantado.
- ✓ La frecuencia de mortalidad fue del 32%.
- ✓ La principal etiología en los pacientes con IHA fallecidos fue la indeterminada (37.5%) y en segundo lugar la causa infecciosa (25%). De los pacientes que sobrevivieron presentaron como etiología infecciosa el 55.8 % y de causa indeterminada el 17.3%.
- ✓ De los fallecidos el 41.7% requirió ser trasplantado y de los sobrevivientes el 98.1% no requirió trasplante.
- ✓ Los pacientes con IHA con etiología infecciosa tiene 4 veces el riesgo de fallecer, los pacientes con encefalopatía tiene 2 veces el riesgo de fallecer.
- ✓ Los pacientes con albumina menor a 2.93 g/l presentan 7 veces el riesgo de fallecer, el paciente con una hemoglobina menor a 9.76 g/dl tiene 6 veces riesgo de fallecer.
- ✓ El paciente que presenta un valor de INR menor a 2.99, el valor de urea menor a 27.04 mg/dl se relacionan con mejor pronóstico.
- ✓ Valores normales de leucocitos, plaquetas, creatinina, de sodio y cloro sérico se relacionan con mejor pronóstico.

- ✓ Presentar alguna complicación, albúmina menor a 2.93 g/l y creatinina anormal es el conjunto de variables significativas asociadas a mayor riesgo de mortalidad.

RECOMENDACIONES

- Dada la importancia etiológica actual de la infección por hepatitis A en la insuficiencia hepática aguda y la alta mortalidad evidenciada, proponemos que el Estado evalúe la implementación de la vacuna según el costo y beneficio que implicaría la prevención en pacientes pediátricos teniendo en cuenta la valoración del costo en salud que involucra el trasplante hepático en patologías que presentan una causa prevenible.
- Debería existir un sistema de comunicación entre todos los sistemas de salud de nuestro país, ya que muchos de los pacientes de esta investigación requirieron trasplante hepático y por razones de falta de comunicación en muchos casos, como fue descrito en las historias clínicas, no pudieron ponerse en contacto con hospitales de referencia para la posibilidad de intervención.
- El Estado Peruano debería promover a nivel del Ministerio de Salud la creación de unidades de trasplante hepático para población pediátrica y adulta.
- Se propone continuar este estudio en otros hospitales a nivel nacional, investigaciones que deriven de la actual para ver predictores de mortalidad y en general, poder evidenciar el contraste con los resultados de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, Gupta SD, Krisch RE et al. Recommendations of the international association for the study of the liver subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:403-4
2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993; 342:273-5.
3. Bhatia V, Bavdekar A and Yachha SK. Management of Acute Liver Failure in Infants and Children: Consensus Statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics* 2016 ,477 ;50:154.
4. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Sarin SK, Kumar A. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 677-679.
5. Artica G, Rivera J, Márquez S, Del Carpio F. Falla Hepática fulminante en niños. *Rev. Gastroenterol. Perú*. 1998; 18 (3):22-29.
6. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechene A, Gerner P, Lainka E, Hoyer PF, Feldstein AE, Canbay A. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Annals of Hepatology*. September-October, Vol. 14 N.º 5, 2015: 722-728.
7. Zhao P, Wang C, Liu W, Wang X, Yu L and Sun Y. Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol 13, No 3 • June 15, 2014. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60041.

8. Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 35-40.
9. Zhao P, Wang C, Liu W, Chen G, Liu X, et al. Causes and Outcomes of Acute Liver Failure in China. *PLoS ONE* 2013;8:11.
10. Sundaram S, Alonso E, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH, and the Pediatric Acute Liver Failure Study. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *Journal Pediatric* 2011 November ; 159(5): 813–818.
11. Bustíos C, Román R, Dávalos M, Zumaeta E. Factores Pronósticos en Insuficiencia Hepática Aguda. *REV. GASTROENTEROL. PERÚ* 2007; 27: 15-20 25.
12. Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) Mirta Ciocca, Alejandro Costaguta, *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46:52-706
13. Bernuau J, Reuff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-86.
14. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatric transplantation* 2013; 17: 362-368.
15. Padilla M , Rondón C , Cardenas B .Trasplante hepático en el Perú .*Diagnostico* 2017;50;120-145.

16. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, et al. Hepatitis A as an etiologic agent of Acute Liver Failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):711-715.
17. Rosser B, Gores G. Liver cell necrosis; cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology* 1995; 108: 252-75.
18. Rutherford A, Chung R. Acute liver failure: Mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 167-74.
19. Sheron N, Keane H, Goka J. Circulating acute phase cytokines and cytokine inhibitors in fulminant hepatic failure: associations with mortality and haemodynamics. *Clin Intensive Care* 2001; 12: 127-34. 9.
20. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395-402.
21. Leithead J, Fergunson J, Bates C. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009; 58: 443-9.
22. Lisman T, Leebeek F. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences and treatment. *Dig surg* 2007; 24: 250-8. 12.
23. Munoz J, Rajender R, Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit care* 2008; 9: 103-7.
24. Jalan R, Olde Damink S, Hayes P. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, amonio and cerebral blood flow. *J Hepatol* 2004; 41: 613-20.

25. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-02. 15.
26. Wigmore S, Walsh T, Lee A, Ross J. Pro-inflammatory cytokine release and mediation of the acute phase protein response in fulminant hepatic failure. *Intensive Care Med* 1998; 24: 224-9. 17.
27. Schutz T, Bechtein W, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure: a European survey. *Clin Nutr* 2004; 23: 975-82.
28. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 193-7.
29. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol and Gastroenterol* 2011; 35: 430-437.
30. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiarmid S, Vargas J, Ament ME. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 128-34.
31. Devictor D, Tissieres P, Durand P, liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 717-729.
32. Bucuvalas J. Yazigi N and Squires RH. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-168.
33. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498–508.

34. RiadLutfi et al, Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure, JPGN 2017;64: 660–670.
35. MarikPE, Gayowski T, StarzlTE, et al. Thehepatoadrenalsyndrome: a common yet unrecognized clinical condition. Crit Care Med 2005;33:1254–9.
36. MooreJK, LoveE , CraigDG, et al. Acute kidney injuryin acute liver failure: a review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol2013;7:701–12.
37. HasseJM, DiCeccoSR. Enteralnutritioninchronicliverdisease: translating evidenceintopractice. NutrClinPract2015;30:474–87
38. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, Schmitt CP. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3633-3639.
39. Sundaram V, Shneider B, Dhawan A Ng VL, Im K, Belle S, Squires RH. King's College Hospital Criteria for Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure in an International Cohort of Children. J Pediatr 2013; 162: 319-323.
40. B. Visauta. (2010) Análisis estadístico con SPSS para Windows. Ed. McGraw Hill.
41. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: <http://www.univie.ac.at/ierm/php/Dokumente/17c.pdf>. Date Accessed: Dec 9, 2011.
42. LEY N° 26842 – Ley General De Salud

ANEXOS

Anexo 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON FALLA HEPÁTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, 2011-2018	
Nº de Historia Clínica:	
Nº DE FICHA:	
FECHA INGRESO:	
Nombres y apellidos:	
Fecha de nacimiento:	
Teléfono:	
1.- Edad:	
2.- Sexo:	femenino () masculino ()
3.- Lugar de procedencia:	Lima () Provincia ().....
4.-Antropometría	Peso:..... Talla:..... IMC:.....
5.- Causa de IHA:	Infecciosa ()..... Tóxica ()..... Autoinmune ()..... Indeterminado ()..... metabólica ()..... Otros ().....
6.-Características clínicas:	
Encefalopatía:	No () Grado I () Grado II () Grado III () Grado IV ()
Ascitis:	Ausente () Leve () Moderada () Severa ()
Ictericia:	SI () NO ()
7.- Clasificación:	Hiperaguda () Aguda () Subaguda ()
8.-Exámenes de laboratorio:	Leucocitos:..... Hemoglobina:..... Plaquetas:..... G/U/C:..... Albúmina: Bilirrubinas: T/D:..... TP/INR:..... TGO:..... TGP:..... FA/GGT..... DHL: Na/K/Cl:..... Ca/P/Mg:.....
9: Complicaciones:	IRA () Hipoglicemia () Diátesis hemorrágica () Infecciones () Falla multiorgánica () Distrés respiratorio () Otras ()
10.-Servicio de hospitalización	Emergencia () UCI () Gastroenterología () infectología () medicina () Otros ()
11.- Desenlace	- Curación () - Progresión a hepatopatía crónica () - Fallecido ()

Anexo 2. VALORES NORMALES SEGÚN LABORATORIO INSN

EXAMENES DE LABORATORIO	VALORES NORMALES INSN	
Albúmina (g/l)	3.2-5.2	
Bilirrubina Total (mg/dl)	0-30 días	2-7
	>1-15 años	0-1.2
	>15 años	0-1.1
Bilirrubina Directa (mg/dl)	0-30 días	0-0.3
	>1-15 años	0-0.3
	>15 años	0-0.2
INR	0.9-1.4	
Tiempo protrombina (segundos)	12.8-15.3	
TGO (U/l)	0-30 días	0-77
	>1-15 años	0-47
	>15 años	0-38
TGP(U/l)	0-30 días	0-56
	>1-15 años	0-39
	>15 años	0-41
Leucocitos x mm ³	5000-10000	
Hemoglobina (g/dl)	0-< 1año	13.6-19.6
	1-<10 años	11.3-13.0
	10-12 años	11.5-14.8
	>12 años mujer	11.5-16.5
	>12 años varón	14-18
Plaquetas x mm ³	150000-450000	
Glucosa (mg/dl)	0-30 días	40-80
	>1 mes	70-99
Urea(mg/dl)	0-30 días	8-40
	1 mes – 15 años	10-38
	>15 años	10-50
Creatinina (mg/dl)	0-30 días	0.3-1.2
	1 mes – 15 años	0.3-0.7
	>15 años	0.8-1.4
Na (meq/l) Sodio sérico	135-148	
K (meq/l) Potasio sérico	3.5-5.3	
Cl (meq/l) Cloro sérico	98-107	
FA (U/l) Fosfatasa alcalina	0-15 años	0-645
	>15 años	65-300
GGT (U/l) gama glutamil transpeptidasa	0-15 años	0-138
	>15 años	7-54
DHL Lactato deshidrogenasa	238-468	